Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 C

Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Dreifachtherapie oder in Kombination mit Insulin

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen **7**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **9**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **12**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 13
4.2 Methodik 21
4.2.1 Fragestellung 22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 25
4.2.3 Informationsbeschaffung 29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 37
4.2.5.3 Meta-Analysen 40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 58
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 62
4.3.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 83
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 84
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 88
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 88
4.3.2 Weitere Unterlagen 90

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 90
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 90
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 90
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 101
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 103
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche 104
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 105
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 105
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 106
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 108
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 108
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 108
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 109
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 110
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 110
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 111
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 111
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 111
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 112
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 112
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 112
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 113
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 113
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 113
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 113
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 115
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 118
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 119
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 119
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 119
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 119
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 120
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 123
4.7 Referenzliste 123
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 131
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 141
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 145
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 147
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 343

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 389

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 47

Tabelle 4–2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumfang zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 67

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 85

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche 91

Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden 98

Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche 103
Tabelle 4-22: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 104
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 105
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 106
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 106
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 107
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 107
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 109
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 110
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 110
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 112
Tabelle 4-32: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 119
Tabelle 4-33: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-34: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE 132
Tabelle 4-35: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE 133
Tabelle 4-36: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials 134
Tabelle 4-37: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews 134
Tabelle 4-38: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EMBASE 135
Tabelle 4-39: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE 137
Tabelle 4-40: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials 139
Tabelle 4-41: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews 140
Tabelle 4-42: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov 141
Tabelle 4-43: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU Clinical Trials Register 142
Tabelle 4-44: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund 142

Tabelle 4-45: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP 142
Tabelle 4-46: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov 143
Tabelle 4-47: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP 143
Tabelle 4-48: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU Clinical Trials Register 143
Tabelle 4-49: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund 144
Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.23 und Erweiterungsstudie 1245.31 343
Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.33 362
Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.49 376
Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.23/1245.31 390
Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.33 402
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.49 414

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

Seite

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C1 (Dreifachtherapie) 15
Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin) 16
Tabelle 4-C: Übersicht der Fragestellungen und Bezeichnungen im Dossier 24
Tabelle 4-D: Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner 26
Tabelle 4-E: Zulassungskonforme Dosierungen der Vergleichstherapie 26
Tabelle 4-F: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C1 (Dreifachtherapie) 28
Tabelle 4-G: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin) 29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Such nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirefkte Vergleiche mit der ZVT 102

Abbildung 4-3: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.23 360

Abbildung 4-4: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.31 361

Abbildung 4-5: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT– Studie 1245.33 375

Abbildung 4-6: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT– Studie 1245.49 388

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
adj.	Adjustiert
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
BÄK	Bundesärztekammer
BI	Boehringer Ingelheim
bid	Bis in die (zweimal tägliche Einnahme)
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CTMF	Clinical Trial Master File
DBP	Diastolic Blood Pressure (diastolischer Blutdruck)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DHL	Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
ESH	European Society of Hypertension (Europäische Gesellschaft für Hypertonie)
EU	Europäische Union
EU CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FAS-FU	Full Analysis Set
FASincFR	Full Analysis Set including Fraudulent Set
FAS-NCF	Full Analysis Set including Non-Completers considered Failures

Abkürzung	Bedeutung
FAS-LOCF	Full Analysis Set-Last Observation Carried Forward
FDA	U.S. Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)
FDC	Fixed Dose Combination (Fixkombination)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLP-1-RA	Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin (Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins)
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistence (Homöostase-Index-Insulinresistenz)
HOMA-IS	Homeostasis Model Assessment-Insulin Sensitivity (Homöostase-Index-Insulinsensitivität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
I.E.	Internationale Einheit(en)
ITT	Intention-to-Treat
IVRS/IWRS	Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System
IXRS	Interactive Voice and Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MDG	Mean daily Glucose (mittlere tägliche Plasmaglukose)
MDI	Multiple daily Injection (mehrfach tägliche Injektion)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MET	Metformin
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NIDDM	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (veraltet für T2DM)
NPG	Nüchternplasmaglukose
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
NPI	Nüchternplasmainsulin

Abkürzung	**Bedeutung**
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OC	Observed Cases
OR	Odds Ratio
PG	Plasmaglukose
PPG	Postprandiale Glukose
PPS	Per-Protocol Set
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SBP	Systolic Blood Pressure (systolischer Blutdruck)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
ST	ST-Strecke im EKG
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction (Herzinfarkt mit ST-Erhöhung)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TS	Treated Set
UK	United Kingdom
USA	United States of America
UE	Unerwünschtes Ereignis/ unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
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

Die Ziele des vorliegenden Dossiers sind die Darstellung des medizinischen Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).

In Modul 4C werden der Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin für die beiden folgenden Kombinationsformen dargestellt:

- Dreifachtherapie[1] mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin (Fragestellung C1)
- Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel (Fragestellung C2)

Mögliche Kombinationspartner sind in Abschnitt 4.2.1 (Vergleichstherapie) und Tabelle 4-D dargestellt.

Datenquellen

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin)

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Empagliflozin in der Dreifachtherapie liegt die 24-wöchige Placebo-kontrollierte randomisierte Studie (RCT) 1245.23 vor. Diese Studie untersuchte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo mit Metformin+Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie bei Patienten, deren HbA1c-Wert mit diesen Medikamenten alleine nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die in diese Studie eingeschlossenen Teilnehmer wurden in der Verlängerungsstudie 1245.31 über weitere 52 Wochen in dem Studienarm weiterbehandelt, in den sie ursprünglich randomisiert worden waren. Mit der Studie 1245.23/1245.31 stehen somit Daten zu einem Behandlungszeitraum von bis zu 76 Wochen zur Verfügung. Ein direkter Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin ist über diese Studie nicht möglich. Für einen indirekten Vergleich in der Dreifachtherapie über den Brückenkomparator Metformin+Placebo+Sulfonylharnstoff konnten – unter Berücksichtigung vergangener Entscheidungen des G-BA (G-BA 2013b) – keine geeigneten Studien identifiziert werden.

[1] Die wörtliche Formulierung in der Fachinformation lautet: „In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin (…)“.Die Therapie mit ≥4 OAD/Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) betrifft nur <0,1% der T2DM-Patienten in Deutschland (Modul 3C, Tab. 3-C), diese werden daher im Folgenden der „Dreifachtherapie“ zugerechnet.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin liegen zwei Placebo-kontrollierte RCTs vor (1245.33 und 1245.49). Beide Studien untersuchten Empagliflozin im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu Insulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) bei Patienten, deren HbA1c-Wert mit diesen Medikamenten alleine nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Ein für die Fragestellung notwendiger indirekter Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist auf Basis der Studien 1245.33 und 1245.49 theoretisch möglich. In beiden Studien sollte nach zweiwöchiger Run-in-Phase in der ersten Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung, gemäß der Anforderungen der Zulassungsbehörden, unverändert fortgeführt werden. Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (G-BA) die Kombination mit Empagliflozin aber mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (G-BA 2013c). Dies war erst in der zweiten Phase dieser beiden Studien möglich. Da die Patienten nach Beendigung der ersten Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die zweite Phase der Studien (zusätzliche Gabe von Empagliflozin in einem Interventionsarm) aus Perspektive des G-BA aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (G-BA 2013c). Aus diesem Grund könnte für beide Studien zwar der medizinische Nutzen dargestellt werden, der Zusatznutzen kann jedoch nicht entsprechend den Vorgaben nachgewiesen werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Beleg des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens der Behandlung mit Empagliflozin ist in Tabelle 4-A und Tabelle 4-B gegeben.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene mit T2DM, bei denen zwei blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen
E2[1]	Intervention	Dreifachtherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag)+zwei blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin
E3	Vergleichsintervention	a: Zweifachtherapie mit Metformin+Insulin b: Brückenkomparatoren: Metformin+Placebo+Sulfonylharnstoff; Metformin+Sulfonylharnstoff
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt – wie in 4.2.5 definiert – wurde untersucht
E5	Studientyp	RCT
E6	Studiendauer	≥24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ; behandlungsnaive Patienten; Studien, die überwiegend oder ausschließlich Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko umfassen
A2	Intervention	Dreifachtherapie mit Empagliflozin in einer anderen Dosierung als 10 mg oder 25 mg/Tag; Mono- oder Zweifachtherapie mit Empagliflozin
A3	Studien- und Publikationstyp	Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, in vitro oder genetische Studien, Case Report, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus 1: Kriterium gilt nur für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.		

Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene mit T2DM, bei denen Insulin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht
E2	Intervention	Kombinationstherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag)+Insulin (±andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin)
E3	Vergleichs-intervention	Zweifachtherapie mit Metformin+Insulin
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt – wie in 4.2.5 definiert – wurde untersucht
E5	Studientyp	RCT
E6	Studiendauer	≥24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ; behandlungsnaive Patienten; Studien, die überwiegend oder ausschließlich Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko umfassen
A2	Intervention	Empagliflozin-Kombinationstherapie mit Insulin in einer anderen Empagliflozin-Dosierung als 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag; Mono- oder Zweifachtherapie mit Empagliflozin
A3	Studien- und Publikationstyp	Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, in vitro oder genetische Studien, Case Report, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu wurden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunkt-spezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. Gemäß dieser Vorgehensweise wurde das Verzerrungspotenzial für die Studien 1245.23/1245.31, 1245.33 und 1245.49 auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergab sich für jeden Endpunkt ebenso ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Zur Informationssynthese und -analyse wurden die Studien hinsichtlich Design und Methodik mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Es wurden Patientencharakteristika und Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dargestellt.

Da in Fragestellung C1 (Dreifachtherapie) seitens Empagliflozin eine Studie relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die beiden für Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin) relevanten Studien 1245.33 und 1245.49 unterschieden sich neben Studiendauer und -regime auch hinsichtlich der Studienpopulationen. Aus methodischen Gründen sind die beiden Studien deswegen aus Sicht von Boehringer Ingelheim nicht vergleichbar, weswegen die Ergebnisse einzeln dargestellt und nicht mit einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen bei patientenrelevanten Endpunkten ist im Folgenden gegeben.

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff

Der medizinische Nutzen von Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff wurde mit der RCT 1245.23/1245.31 nachgewiesen, in der Empagliflozin in niedrigerer (10 mg) und höherer (25 mg) Dosierung mit Placebo sowohl während 24 Wochen als auch 76 Wochen verglichen wurde. Empagliflozin senkte in beiden Dosierungen (10 mg

und 25 mg) den HbA1c-Wert signifikant stärker als Placebo. Gleichzeitig senkte Empagliflozin das Gewicht der Patienten signifikant stärker als Placebo, und deutlich mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg konnten ihr Gewicht um >5 % reduzieren. Darüber hinaus hatte Empagliflozin in beiden Dosierungen eine statistisch signifikante positive Wirkung auf den systolischen Blutdruck (SBP). Beim diastolischen Blutdruck (DBP) waren die Unterschiede weniger stark ausgeprägt. Insgesamt erreichten mehr Patienten mit Hypertonie in der Empagliflozin 10 mg- und 25 mg-Gruppe einen kontrollierten Blutdruck von SBP/DBP <130/80 mmHg als Patienten in der Placebo-Gruppe.

In Bezug auf die Sicherheit traten keine Unterschiede zu Placebo auf hinsichtlich unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE) und Studienabbrüchen aufgrund von UE sowie Harnwegsinfektionen und kardiovaskulärer Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events [MACE]-4). Genitalinfektionen traten in beiden Empagliflozin-Gruppen (10 mg und 25 mg) in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff häufiger auf im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Bestätigte Hypoglykämien traten bei der höheren Dosierung von Empagliflozin 25 mg (+Metformin+Sulfonylharnstoff) ähnlich häufig im Vergleich zu Placebo (+Metformin+Sulfonylharnstoff) auf. Bei der niedrigeren Dosierung von Empagliflozin (10 mg) traten diese verglichen mit Placebo hingegen häufiger auf. Es wurde kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg mit Metformin+Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff hinsichtlich symptomatischer Hypoglykämien mit Plasmaglukose (PG) <54 mg/dl festgestellt. Schwere Hypoglykämien traten weder unter Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff noch unter Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff auf.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

1. Kombination von Empagliflozin mit Basalinsulin

In der Behandlung mit Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Basalinsulin zeigte sich innerhalb von 78 Wochen eine stärkere Abnahme des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo, und mehr Patienten erreichten das Therapieziel von HbA1c <7 %. Dabei verloren Patienten mit Empagliflozin (10 mg und 25 mg) im Durchschnitt mehr Gewicht als Patienten mit Placebo und mehr Patienten konnten entsprechend ihr Gewicht um >5 % reduzieren. Darüber hinaus senkte Empagliflozin 10 mg den mittleren SBP und DBP signifikant stärker als Placebo. Diese Effekte waren in der höheren Dosierung nicht signifikant.

In Bezug auf die Sicherheit traten bei beiden Empagliflozin-Dosierungen keine Unterschiede zu Placebo auf hinsichtlich UE, SUE und Studienabbrüchen aufgrund von UE sowie Harnwegsinfektionen und kardiovaskulären Ereignissen. Genitalinfektionen traten in den Empagliflozin-Gruppen (10 mg und 25 mg)+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) häufiger auf als in der Placebo-Gruppe. Bestätigte Hypoglykämien traten in beiden Empagliflozin-Dosierungen im Vergleich zu Placebo gleich häufig auf. Es wurde kein relevanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Placebo als Add-on zu Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) hinsichtlich symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl festgestellt. In der höheren Empagliflozin-Dosierung (25 mg)

kam es bei zwei Patienten zu schweren Hypoglykämien. Es traten keine schweren Hypoglykämien in den Gruppen mit Empagliflozin 10 mg und Placebo auf.

2. Kombination von Empagliflozin mit mehrfach täglichen Injektionen (MDI)-Insulin

In beiden Empagliflozin-Gruppen+MDI-Insulin zeigte sich eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo+MDI-Insulin. Der Anteil der Patienten, die das Therapieziel von HbA1c <7 % erreichten, war in beiden Empagliflozin-Gruppen höher im Vergleich zu Placebo. Patienten mit Empagliflozin verloren im Durchschnitt mehr Gewicht als Patienten mit Placebo und mehr Patienten konnten ensprechend ihr Gewicht um >5 % reduzieren. Der SBP war bei beiden Empagliflozin-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo. Hinsichtlich des DBP wurde bei der Empagliflozin 10 mg-Dosierung ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu Placebo festgestellt, wohingegen Empagliflozin 25 mg den DBP signifikant stärker senkte als Placebo. Insgesamt erreichten in beiden Empagliflozin-Gruppen nicht mehr Patienten mit erhöhtem Baseline-Blutdruck einen kontrollierten Blutdruck von SBP/DBP <130/80 mmHg als in der Placebo-Gruppe.

In Bezug auf die Sicherheit traten in beiden Empagliflozin-Gruppen keine Unterschiede zu Placebo auf hinsichtlich UE, SUE und Studienabbrüche aufgrund von UE sowie Harnwegsinfektionen und kardiovaskulären Ereignissen. Häufiger traten Genitalinfektionen, die milder oder mittelgradiger Ausprägung waren, hingegen in den beiden Empagliflozin-Gruppen auf.

Bestätigte Hypoglykämien ereigneten sich bei Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) während 52 Wochen seltener als bei Placebo+MDI-Insulin (±Metformin), jedoch ist der Unterschied nicht signifikant. In den Gruppen mit Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin) und Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) kam es zu ähnlich vielen bestätigten Hypoglykämien. Symptomatische Hypoglykämien traten in beiden Empagliflozin-Dosierungen (10 mg und 25 mg) vergleichbar häufig auf wie in der Placebo-Gruppe. Schwere Hypoglykämien traten bei jeweils drei Patienten der Placebo- und der Empagliflozin 10 mg-Gruppe auf sowie bei einem Patienten der Empagliflozin 25 mg-Gruppe.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin)

In der Studie 1245.23/1245.31 wurde der Nutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Senkung des Blutzuckers, des Körpergewichts und des SBP durch Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff bei vergleichbarem Sicherheitsprofil wie unter Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff. Unter Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff in der Dreifachtherapie waren symptomatische Hypoglykämien häufiger. Schwere Hypoglykämien traten unter einer Behandlung mit Empagliflozin nicht auf.

Aufgrund eines Mangels an vergleichbaren wissenschaftlichen Daten konnte für die Dreifachtherapie kein direkter oder indirekter Vergleich gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens durchgeführt werden. Der Nutzen von Empagliflozin in der Dreifachtherapie wurde bereits mit der Zulassungsstudie 1245.23/1245.31 nachgewiesen. Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen sowie eine Reduktion des Körpergewichts und Blutdrucks anzustreben sind, stellt Empagliflozin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Für die Beschreibung des therapeutischen Nutzens von Empagliflozin in der Kombinationstherapie mit Insulin wurden die Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49 verwendet. Ein für den Nachweis des Zusatznutzens notwendiger Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist theoretisch möglich auf Basis der Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49, bei denen gemäß der Vorgaben der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Empagliflozin die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde. Eine Anpassung der Insulindosierung war erst in der zweiten Studienphase erlaubt, wohingegen der G-BA bereits in dieser anfänglichen Studienphase eine Dosisanpassung fordert. Da bei den Studien 1245.33 und 1245.49 nach den ersten 18 Wochen keine erneute Randomisierung der Patienten stattfand, ist es aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen nicht möglich, die beiden Teile der zwei Studien, in denen die Insulindosierung angepasst werden konnte, isoliert zu betrachten. Dies führt dazu, dass unter Berücksichtigung der Anforderungen des G-BA kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann (G-BA 2013c).

In beiden Studien wird der medizinische Nutzen von Empagliflozin durch eine signifikante Senkung des Blutzuckers (ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko), des Körpergewichts und des SBP belegt. Abgesehen von einer erhöhten Zahl an Genitalinfektionen wies Empagliflozin ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil auf.

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.

Zusammenfassung des Abschnitts 4.2

Ziel dieses Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Analyse des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin oder in der Kombinationstherapie mit Insulin gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Vergleichstherapie Metformin+Humaninsulin bei erwachsenen Patienten mit T2DM hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Bereichen Verbesserung des Gesundheitszustands/Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen und Verbesserung der Lebensqualität anhand von RCT, deren Studiendauer ab Randomierung einschließlich Erhaltungsphase mindestens 24 Wochen betrug.

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde entsprechend den Vorgaben in den Datenbanken Excerpta Medica Database (EMBASE), Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Cochrane durchgeführt. Die Studienregistersuche wurde entsprechend den Vorgaben in der Dossiervorlage durchgeführt.

Studien, die auf der Basis von Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt wurden, wurden auf Studien- und auf Endpunktebene hinsichtlich Faktoren untersucht, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Die Bewertung orientierte sich an den Vorgaben und Hinweisen in Anhang 4-F.

Die Studien wurden hinsichtlich wichtiger Patienten- und Krankheitscharakteristika entsprechend dem CONSORT-Statement beschrieben (z.B. Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Diabetesdauer, ethnische Herkunft, Baseline-HbA1c etc.).

Für Empagliflozin in der Dreifachtherapie oder in der Kombinationstherapie mit Insulin wurde bereits im Rahmen der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den pivotalen Studien prädefinierten Endpunkte bestätigt (EMA 2015), weshalb der medizinische Nutzen von Empagliflozin in der Dreifachtherapie sowie in der Kombinationstherapie mit Insulin als belegt gilt und nicht weiter dargestellt wird. Da es weder für die Dreifachtherapie noch für die Kombinationstherapie mit Insulin eine Studie im Vergleich zur festgelegten Vergleichstherapie Metformin+Humaninsulin gibt und keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert werden konnte, kann unter Berücksichtigung vergangener Entscheidungen des G-BA der Zusatznutzen gegenüber der ZVT nicht nachgewiesen werden.

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.

Empagliflozin ist in Deutschland seit 22.05.2014 bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie (EMA 2015).

Zur Add-on-Kombinationstherapie ist Empagliflozin zugelassen in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (EMA 2015).

Die Ziele des vorliegenden Dossiers sind die Darstellung des medizinischen Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin bei Erwachsenen mit T2DM gegenüber der ZVT.

In Modul 4C sollen dabei der Nutzen und der Zusatznutzen dargestellt werden von:

- Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn diese Medikamente zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, im Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin (Fragestellung C1)

- Kombinationstherapie mit Insulin, wenn dieses zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, im Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin (Fragestellung C2)

<u>Patientenpopulationen</u>

Zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Dreifachtherapie bzw. in Kombination mit Insulin muss berücksichtigt werden, dass Metformin für etwa 15–30 % der Patienten aufgrund einer Unverträglichkeit ungeeignet ist (DDG 2012; IMS Health 2014). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt für diese

Patienten die ZVT Humaninsulin (G-BA 2013a). Eine bestehende Metforminunverträglichkeit war in den relevanten Empagliflozin-Studien (1245.23/1245.31, 1245.33 und 1245.49) kein Einschlusskriterium. Somit ist eine gesonderte Darstellung von Patienten, bei denen Metformin auf Grund von Unverträglichkeit ungeeignet ist, nicht möglich.

Intervention

Folgende Interventionen werden für die Darstellung des Nutzens und des Nachweises des Zusatznutzens in den beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung C1: Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin vs. ZVT Humaninsulin+Metformin.
- Fragestellung C2: Kombinationstherapie mit Insulin vs. ZVT Humaninsulin+Metformin.

Mögliche Kombinationspartner von Empagliflozin sind in Tabelle 4-D dargestellt.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin bzw. in der Kombinationstherapie mit Insulin wurden vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 35a Abs. 7 SGB V iVm. § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV; Vorgangsnummer 2013-B-014) folgende ZVT empfohlen (G-BA 2013a): „[…]

- *in der Dreifachkombination mit einem DPP-4-Inhibitor und Metformin: Metformin+Humaninsulin*
- *in der Dreifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin: Metformin+Humaninsulin*
- *in der Kombination mit einer Insulintherapie mit und ohne Metformin: Metformin+Humaninsulin*

  (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) […].“ (G-BA 2013a).

Die Zulassung für Empagliflozin schließt in der Dreifachtherapie bzw. der Kombination mit Insulin zusätzlich auch andere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln ein. Mögliche Kombinationspartner sind DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA), alpha-Glukosidasehemmer und Glinide (EMA 2015). Da diese Kombinationspartner in den Studien mit Empagliflozin nicht untersucht wurden, wird auf eine weitere Darstellung der möglichen Kombinationen im Dossier verzichtet. Glitazone wurden nicht berücksichtigt, da sie in Deutschland keine Verordnungsrelevanz besitzen (BÄK

et al. 2013). Die Zulassung von Arzneimitteln, die Rosiglitazon enthalten, ist ausgesetzt (EMA 2010a, 2010b; EU Commission 2015). Darüber hinaus besteht ein Verordnungsausschluss sowohl für Rosi- als auch Pioglitazon (G-BA 2010).

Durch die Kombination aus Patientenpopulation, Intervention und Vergleichstherapie ergibt sich folgende Aufstellung der Fragestellungen (Tabelle 4-A):

Tabelle 4-C: Übersicht der Fragestellungen und Bezeichnungen im Dossier

Intervention	**Patientenpopulation**	**ZVT laut G-BA**	**Bezeichnung im Dossier**
Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin	Patienten mit Metforminverträglichkeit	Metformin+ Humaninsulin	Fragestellung C1
	Patienten mit Metforminunverträglichkeit	Humaninsulin	–*
Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Empagliflozin in der Kombinationstherapie mit Insulin	Patienten mit Metforminverträglichkeit	Metformin+ Humaninsulin	Fragestellung C2
	Patienten mit Metforminunverträglichkeit	Humaninsulin	–*
ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie * Diese Gruppe kann im Rahmen des Moduls 4C nicht dargestellt werden, da in allen Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Dreifachtherapie mit Empagliflozin bzw. zur Kombination mit Insulin entweder Metformin als Kombinationspartner gewählt wurde oder eine Metforminunverträglichkeit in den Studien nicht erfasst wurde.			

Im Folgenden wird sprachlich keine Unterscheidung zwischen Humaninsulin und Analoginsulin vorgenommen und synonym der Begriff Insulin verwendet.

Patientenrelevante Endpunkte

Nutzen und Zusatznutzen werden hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte aus den Kategorien Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität anhand patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt werden.

Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin werden anhand von Endpunkten aus RCT dargestellt. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCT liefern für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören (IQWiG 2015).

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.

Patientenpopulation

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

Es werden Erwachsene ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) berücksichtigt, bei denen zwei blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (EMA 2015).

Es sollten daher bei allen in Frage kommenden Studien vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung folgende Anforderungen an die Studienpopulation erfüllt sein:

- Erwachsene Patienten mit T2DM
- Patienten, bei denen zwei blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin zusammen mit Diät und Bewegung für eine Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Es werden Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus berücksichtigt, bei denen Insulin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (EMA 2015).

Es sollten daher bei allen in Frage kommenden Studien vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung folgende Anforderungen an die Studienpopulation erfüllt sein:

- Erwachsene Patienten mit T2DM
- Patienten, bei denen Insulin zusammen mit Diät und Bewegung für eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht.

Intervention

Empagliflozin ist die zu prüfende Intervention. *„Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit*

anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg" (EMA 2015). Die Bewertung von Empagliflozin in der Dreifachtherapie bzw. in der Kombinationstherapie mit Insulin erfolgt gemäß der Fachinformation für die Dosierungen von 10 mg/Tag und 25 mg/Tag.

Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner sind in Tabelle 4-D dargestellt. Darüber hinaus sind auch Kombinationen mit GLP-1-RA, alpha-Glukosidase-hemmern und Gliniden möglich. Da diese Kombinationspartner in den Studien mit Empagliflozin nicht untersucht wurdenund diese auch in der Versorgung nur eine untergeordnete Rolle spielen (Schwabe und Paffrath 2015), wird auf eine weitere Darstellung der möglichen Kombinationen im Dossier verzichtet. Glitazone wurden nicht berücksichtigt, da sie in Deutschland keine Verordnungsrelevanz besitzen (EMA 2010a, 2010b; EU Commission 2015; G-BA 2010).

Tabelle 4-D: Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner

Wirkstoff	**Anfangsdosis**	**Maximaldosis**	**Quelle**
Metformin	2-3x500 mg/Tag	3x1.000 mg/Tag	(Merck 2014)
DPP-4-Inhibitoren			
Saxagliptin	1x5 mg/Tag	5 mg/Tag	(AstraZeneca 2015)
Sitagliptin	1x100 mg/Tag	100 mg/Tag	(MSD Sharp & Dohme 2015)
Sulfonylharnstoffe			
Glibenclamid	1,75-3,5 mg/Tag	10,5 mg/Tag	(STADApharm 2014)
Glimepirid	1 mg/Tag	6 mg/Tag	(Sanofi 2013)
Insulin	Individuell angepasst	--	(Novo Nordisk 2014)

Vergleichstherapie

ZVT für den Wirkstoff Empagliflozin in der Dreifachtherapie bzw. in Kombination mit Insulin ist die Zweifachtherapie mit Metformin+Insulin bzw. Humaninsulin bei Patienten mit Metforminununwirksamkeit/-unverträglichkeit. Zulassungskonforme Dosierungen sind in Tabelle 4-E dargestellt.

Tabelle 4-E: Zulassungskonforme Dosierungen der Vergleichstherapie

Wirkstoff	**Anfangsdosis**	**Maximaldosis**	**Quelle**
Metformin	2-3x500 mg/Tag	3x1.000 mg/Tag	(Merck 2014)
Insulin	Individuell angepasst	--	(Novo Nordisk 2014)

Endpunkte

In den Studien müssen patientenrelevante therapeutische Effekte untersucht werden (G-BA 2014). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in Kapitel 5 Abschnitt 1 § 3 der Verfahrensordnung des G-BA jeder Effekt betrachtet, der sich den folgenden Kategorien zuordnen lässt:

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung des Überlebens
- Verringerung von Nebenwirkungen
- Verbesserung der Lebensqualität

Studientyp

Es werden nur RCT betrachtet, da sie bei adäquater Durchführung mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (IQWiG 2015).

Studiendauer

Es werden nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Einstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können (IQWiG 2013b).

Publikationstyp

Es werden nur Studien eingeschlossen, zu denen eine Vollpublikation oder ein Studienbericht verfügbar ist, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Fragestellung C1 (Dreifachtherapie) und C2 (Kombinationstherapie mit Insulin) sind in Tabelle 4-F und Tabelle 4-G dargestellt.

Tabelle 4-F: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene mit T2DM, bei denen zwei blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen
E2[1]	Intervention	Dreifachtherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag)+zwei blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin
E3	Vergleichsintervention	a: Zweifachtherapie mit Metformin+Insulin b: Brückenkomparatoren: Metformin+Placebo+Sulfonylharnstoff; Metformin+ Sulfonylharnstoff
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt – wie in 4.2.5 definiert – wurde untersucht
E5	Studientyp	RCT
E6	Studiendauer	≥24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ; behandlungsnaive Patienten; Studien, die überwiegend oder ausschließlich Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko umfassen
A2	Intervention	Dreifachtherapie mit Empagliflozin in einer anderen Dosierung als 10 mg oder 25 mg/Tag; Mono- oder Zweifachtherapie mit Empagliflozin
A3	Studien- und Publikationstyp	Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, in Vitro oder genetische Studien, Case Report, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus 1: Kriterium gilt nur für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.		

Tabelle 4-G: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene mit T2DM, bei denen Insulin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht
E2	Intervention	Kombinationstherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag)+Insulin (±andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin)
E3	Vergleichs-intervention	Zweifachtherapie mit Metformin+Insulin
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt – wie in 4.2.5 definiert – wurde untersucht
E5	Studientyp	RCT
E6	Studiendauer	≥24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ; behandlungsnaive Patienten; Studien, die überwiegend oder ausschließlich Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko umfassen
A2	Intervention	Empagliflozin-Kombinationstherapie mit Insulin in einer anderen Empagliflozin-Dosierung als 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag; Monotherapie mit Empagliflozin
A3	Studien- und Publikationstyp	Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, in Vitro oder genetische Studien, Case Report, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; OAD: orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, 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 bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 09.12.2015 und 10.12.2015. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong et al.

2006). Die Suchstrategien in den Cochrane-Datenbanken wurden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es wurde gemeinsam für die Fragestellungen C1 und C2, jedoch mit unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien gesucht. Zusätzlich wurde eine separate Suche nach Studien mit der ZVT für Fragestellung C1 (Dreifachtherapie) durchgeführt.

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und zum Studientyp zusammen und wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.2, 4.3.2.1.1.2 und Anhang 4-C.

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

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

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin in Fragestellung C1 (Dreifachtherapie) und C2 (Kombinationstherapie mit Insulin) und der ZVT Metformin+ Insulin erfolgte in den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern:

- U.S. National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov

  URL: http://www.ClinicalTrials.gov/ (letzte Suche am 16.12.2015 [Anhang 4-B1] und am 16.12.2015 [Anhang 4-B2])

- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

  URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (letzte Suche am 16.12.2015 [Anhang 4-B1] und am 16.12.2015 [Anhang 4-B2])

- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

  URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (letzte Suche am 18.12.2015 [Anhang 4-B1] und am 18.12.2015 [Anhang 4-B2])

- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)

  URL: http://apps.who.int/trialsearch (letzte Suche am 16.12.2015 [Anhang 4-B1] und am 16.12.2015 [Anhang 4-B2])

Soweit die durchsuchten Plattformen es erlauben, wurde die Suche nach Studien der Phase II, III und IV eingeschränkt. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern sind ausführlich im Anhang 4-B dargestellt. Ergebnisse zur Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das

Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-F und Tabelle 4-G). Die Prüfung der erhaltenen Treffer aus der bibliografischen Recherche auf ihre Relevanz erfolgte in einem ersten Schritt auf Basis des Titels und des Abstracts, anschließend wurde bei als potenziell relevant erachteten Publikationen der Volltext gesichtet. Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Die Bewertung über den Ein- oder Ausschluss wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion eine einheitliche Bewertung erzielt.

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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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 entsprechend der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu wurden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunkt-spezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-E und Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Prüfarzt zu vermeiden, mussten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die unter A angeführten Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung <5 % betrug (IQWiG 2008, 2009a, 2009b).

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

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-Statements[4] 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 Darstellung von Design und Methodik erfolgte bei den selektierten randomisierten kontrollierten Studien entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart; Anhang 4-E). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste (Schulz et al. 2010) zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher et al. 2010). Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien sind die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder -ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden adäquat beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen chronologischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14).

[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.

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.

Weder für die Fragestellung C1 (Dreifachtherapie) noch für die Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin) kann aufgrund eines Mangels an geeigneten Studien der Zusatznutzen entsprechend der Vorgaben des G-BA nachgewiesen werden.

Die für die Dreifachtherapie vorliegende Studie 1245.23/1245.31 vergleicht Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff mit Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff über 24 bzw. 76 Wochen. Ein direkter Vergleich von Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff mit der ZVT Humaninsulin+Metformin ist über diese Studie nicht möglich. Ein theoretisch möglicher indirekter Vergleich über den möglichen Brückenkomparator Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff ist ebenfalls nicht durchführbar, da durch eine systematische Literaturrecherche nach Studien zu Insulin+Metformin keine passende Studie identifiziert werden konnte, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

Für die Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin) liegen zwei Placebo-kontrollierte RCTs vor (1245.33 und 1245.49). Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste gemäß Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Kombination mit Empagliflozin aber mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (G-BA 2013c). Dies war erst in der zweiten Phase dieser beiden Studien möglich. Da die Patienten nach Beendigung der ersten Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die zweite Phase der Studien aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche Gabe von Empagliflozin in einem Interventionsarm nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (G-BA 2013c). Aus diesem Grund könnte für beide Studien zwar der medizinische Nutzen dargestellt werden, der Zusatznutzen kann

jedoch nicht entsprechend den Vorgaben des G-BA aus vergangenen Verfahren (G-BA 2013b) nachgewiesen werden.

Aus diesen Gründen wird im Folgenden auf eine ausführliche Darstellung der Studienergebnisse verzichtet.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der Studien zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien verwendet. Zu Baseline erfasste Patientencharakteristika sind:

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Ethnische Herkunft
- Geografische Region
- Diabetesdauer in Jahren
- HbA1c in %
- BMI in kg/m²
- Hüftumfang in cm
- Nüchternplasmaglukose (NPG) in mg/dl
- Blutdruck in mmHg
- Patienten mit kontrolliertem Blutdruck SBP/DBP <130/<80 mmHg
- Patienten mit Hypertonie in Vorgeschichte
- Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]) in ml/min/1,73 m²

Da die Unterteilung in Hispanics und Non-Hispanics für die deutschen Gegebenheiten nicht relevant ist, wird das Patientencharakteristikum Ethnische Gruppe nicht im Dossier dargestellt.

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten absoluten Häufigkeiten und Anteile.

Die Darstellung der Patientencharakteristika befindet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin soll gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte

erfolgen (G-BA 2014). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in § 3 Absatz 1 jeder Effekt betrachtet, der eine

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung des Überlebens
- Verringerung von Nebenwirkungen oder
- Verbesserung der Lebensqualität

bedeutet (G-BA 2014).

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, wie er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt. Dabei werden in erster Linie Endpunkte berücksichtigt, die in diesem Sinne zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustands abbilden (IQWiG 2015). Sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch der G-BA (2. Kapitel §§ 11, 13; 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 VerfO) benennen die Bereiche Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und Lebensqualität als patientenrelevant (G-BA 2014; IQWiG 2015).

Nachfolgend werden die Endpunkte, die in den Studien erhoben wurden, welche in dieses Modul eingeschlossen wurden, entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu den oben genannten Kategorien aufgelistet.

Verbesserung des Gesundheitszustands

- Veränderungen im HbA1c
  - Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline
  - HbA1c <7 % bei Studienende
- Gewichtsveränderung im Vergleich zu Baseline
  - Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline
  - Gewichtsreduktion >5 % im Vergleich zu Baseline
- Blutdruckänderung
  - Veränderung im SBP im Vergleich zu Baseline
  - Veränderung im DBP im Vergleich zu Baseline
  - SBP/DBP <130/80 mmHg (für Patienten mit SBP/DBP ≥130/80 mmHg bei Baseline)[5]

[5] auf Basis der zum Zeitpunkt der Studienplanung geltenden Zielvorgaben

Verlängerung des Überlebens

- Kardiovaskuläre Ereignisse
  - MACE-4 (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall], nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris)

Verringerung von Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE
  - Patienten mit UE
  - Patienten mit UE von besonderer Bedeutung
    - Harnwegsinfektionen
    - Genitalinfektionen
    - MACE-4
- Studienabbrüche aufgrund von UE
- Gesamtrate schwerwiegende UE (SUE)
- Hypoglykämien
  - Bestätigte Hypoglykämien
  - Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl
  - Schwere Hypoglykämien

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[6] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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 verwendet[7] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[8] 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.

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

Für die Nutzendarstellung in der Dreifachtherapie steht eine Studie 1245.23/1245.31 zur Verfügung. Eine Meta-Analyse ist dementsprechend nicht notwendig.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Für die Kombinationstherapie von Empagliflozin mit Insulin (siehe Tabelle 4-D) sind zwei Studien relevant (Studie 1245.33 und Studie 1245.49). Die 78-wöchige Placebo-kontrollierte Studie 1245.33 untersuchte Empagliflozin mit Basalinsulin (Insulin glargin oder Insulin detemir ≥20 internationale Einheiten [I.E.]/Tag oder neutrales Protamin Hagedorn [NPH]-Insulin ≥14 I.E./Tag)±Metformin (±Sulfonylharnstoff in Studie 1245.33) als Hintergrundmedikation. Die Studie 1245.49 verglich über 52 Wochen Empagliflozin und Placebo als Zusatztherapie zu MDI-Insulin (gesamt Insulin >60 I.E./Tag)±Metformin. In beiden Studien war eine Stratifizierung nach der Hintergrundbehandlung Insulin vs. Insulin+Metformin nicht vorgesehen. Die beiden Studien unterschieden sich hinsichtlich der Studiendauer und Studienpopulation sowie insbesondere in den unterschiedlichen Insulinregimen mit Basalinsulin und MDI-Insulin. Die Studienpopulationen unterschieden sich bzgl. klinischer Charakteristika wie BMI und Hüftumfang (Tabelle 4-7). Aus den genannten medizinischen und methodischen Gründen sind die beiden Studien aus Sicht von Boehringer Ingelheim nicht

[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.

vergleichbar, weswegen die Ergebnisse einzeln dargestellt und nicht mit einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

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.

Sensitivitätsanalysen auf Studienebene

Eine Sensitivitätsanalyse auf Studienebene wurde nicht durchgeführt, da zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin keine Meta-Analysen oder gepoolten Analysen verwendet wurden.

Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene durchgeführt, da aus den bereits beschriebenen Gründen auf eine ausführliche Darstellung der Studienergebnisse in Modul 4C verzichtet wird.

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.

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

Da in Fragestellung C1 keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert wurde und die relevante Studie mit Empagliflozin keinen direkten Vergleich zur ZVT zulässt, kann der Zusatznutzen nicht entsprechend den Vorgaben nachgewiesen werden (Boehringer Ingelheim 2012, 2014; Häring et al. 2013; Häring et al. 2015). Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen wird aus diesem Grund verzichtet.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

In den beiden Studien, die für Fragestellung C2 relevant sind, war eine Stratifizierung nach der Hintergrundbehandlung Insulin vs. Insulin+Metformin, wie sie zur Beantwortung der Fragestellung C2 nötig ist, nicht vorgesehen (Boehringer Ingelheim 2013a, 2013b; Rosenstock et al. 2013; Rosenstock et al. 2014) (für eine genaue Beschreibung des Studiendesigns siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Zusatznutzen kann daher nicht entsprechend den Vorgaben nachgewiesen werden. Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen wird aus diesem Grund verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[9]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[10], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[11] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[12], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[13].

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 untersuchen[14].

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.*

---

[9] 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.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.
[12] Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.
[13] B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[14] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

In Fragestellung C1 wurde nach Studien für einen indirekten Vergleich von Empagliflozin+ Metformin+Sulfonylharnstoff mit der ZVT Humaninsulin+Metformin über den Brückenkomparator Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff gesucht. Da bei der Recherche nach Titel-/, Abstract- und Volltextscreening keine Treffer erzielt wurden, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da für Empagliflozin keine geeigneten Studien mit dem Behandlungsarm Empagliflozin+Insulin vorliegen, in denen Insulin gemäß Zulassung in flexibler Dosierung eingesetzt wurde. Ein für den Nachweis des Zusatznutzens notwendiger Vergleich von Empagliflozin+Insulin gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist theoretisch möglich auf Basis der Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49, bei denen gemäß EMA-Vorgaben zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Empagliflozin die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde. Eine Anpassung der Insulindosierung war erst in der zweiten Studienphase erlaubt, wohingegen der G-BA bereits in dieser anfänglichen Studienphase eine Dosisanpassung fordert. Da bei den Studien 1245.33 und 1245.49 nach den ersten 18 Wochen keine erneute Randomisierung der Patienten stattfand, ist es aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen nicht möglich, die beiden Teile der zwei Studien, in denen die Insulindosierung angepasst werden konnte, isoliert zu betrachten. Dies führt dazu, dass unter Berücksichtigung der Anforderungen des G-BA kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann (G-BA 2013c).

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

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
1245.2	ja	abgeschlossen	8 Tage	Empagliflozin qd 2,5 mg 10 mg 25 mg 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.4	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.9	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 5 mg 10 mg 25 mg Placebo qd Offener Metformin bid Arm 500 mg – maximal tolerierte Dosis Als Monotherapie
1245.10	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 1 mg 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo qd Offener Sitagliptin qd Arm 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.12	ja	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin qd 50 mg Als Monotherapie
1245.15	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin qd 1 mg

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
				5 mg 10 mg 25 mg Placebo Als Monotherapie
1245.19	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Pioglitazon±Metformin
1245.20	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 25 mg Open-Label Sitagliptin qd 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.22	nein	zurückgezogen vor Einschluss von Patienten	52 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Sitagliptin qd 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.23	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 25 mg Open-Label Placebo qd Als Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoffe
1245.24	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg ±Metformin Sitagliptin qd 100 mg Open-Label Als Zusatztherapie zu Metformin Metformin qd 1.000–2.000 mg Open-

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
				Label
1245.25	ja	abgeschlossen	Erforder-liche An-zahl an kardiovas-kulären Er-eignissen war nach einer medi-anen Beo-bachtungs-dauer von 3,1 Jahren erreicht	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatztherapie zur Standardtherapie
1245.28	ja	1. Phase (104 Wochen) abgeschlossen 2. Phase (208 Wochen) abgeschlossen	104 Wochen + 104 Wochen Extension	Empagliflozin qd 25 mg Glimepirid qd 1–4 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.29	nein	laufend	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin
1245.31	ja	abgeschlossen	76 Wochen Extension	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Sitaglitpin qd 100 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonyl-harnstoff oder Pioglitazon (±Metformin)
1245.33	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Basalinsulin ±Metformin ±Sulfonylharnstoff

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
1245.35	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.36	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zur vorbestehenden Therapie
1245.38	ja	abgeschlossen	12 Wochen + 40 Wochen	12 Wochen: Empagliflozin qd 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo qd 40 Wochen: Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.39	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin
1245.42	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Hydrochlorothiazid qd 25 mg Torasemid qd 5 mg Open-Label, jeweils allein und in Kombinationen als Cross-over
1245.44	nein	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
				Als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit maximal zwei OAD
1245.48	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder in Kombination mit vorbestehender Therapie
1245.49	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Insulin mehrfach tägliche Injektionen±Metformin
1245.52	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Als Zusatztherapie zu einem OAD
1245.53	nein	abgeschlossen	9 Tage	Empagliflozin qd 25 mg Hydrochlorothiazid 25 mg Torasemid 5 mg Jeweils allein und in Kombinationen
1245.94	nein	laufend	156 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Unabhängig von antidiabetischer Basistherapie
1245.98	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg (steigerbar auf 25 mg) Unabhängig von antidiabetischer Basistherapie
1245.101	nein	laufend	6 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
				Placebo Als Mono- oder Zwei-fachtherapie
1245.105	nein	laufend	30 Tage	Empagliflozin qd 25 mg (+Linagliptin) Empagliflozin qd 25 mg (+Placebo) Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.106	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu GLP-1-RA
1245.107	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Insulin
1275.1	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Linagliptin qd 5 mg Als Monotherapie oder als fixes Kombinations-präparat±Metformin
1275.9	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo Jeweils+Linagliptin qd 5 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin qd 5 mg eingestellt waren
1275.10	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Linagliptin qd

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
				5 mg oder Placebo qd Jeweils+ Empagliflozin 10 mg 25 mg Als fixes Kombinations-präparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin qd 10 mg oder 25 mg eingestellt waren
1275.13	nein	laufend	24 Wochen (Substudie 1) bzw. 52 Wochen (Substudie 2)	Substudie 1: FDC aus Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 10 mg + Placebo (jeweils qd) Substudie 2: FDC aus Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 25 mg + Placebo (jeweils qd) Als Zweifachtherapie
1275.19	nein	laufend	52 Wochen	FDC aus Linagliptin 5 mg / Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg + Placebo (jeweils qd) (teilweise mit Auftitration auf Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg) Als Zweifachtherapie
1276.1	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin 10 mg qd 25 mg qd Metformin bid 500 mg 1.000 mg Empagliflozin+ Metformin 5 mg+500/1.000 mg bid 12,5 mg+

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
				500/1.000 mg bid Als Monotherapie und in Kombination
1276.10	nein	abgeschlossen	16 Wochen	Empagliflozin 10 mg qd 25 mg qd 5 mg bid 12,5 mg bid Placebo qd und bid Als Zusatztherapie zu Metformin
bid: zweimal täglich; FDC: Fixkombination; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; qd: Einmal täglich				

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 Informationen der Tabelle 4-1 entsprechen dem Stand vom 08.12.2015.

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
1245.2	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.4	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.9	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.10	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.12	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt
1245.15	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.19	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Empagliflozin wurde in Kombination mit Pioglitazon untersucht)
1245.20	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Monotherapie)
1245.22	Studie wurde zurückgezogen, bevor Patienten eingeschlossen wurden
1245.24	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Vergleich gegen Sitagliptin)
1245.25	Kriterium E1 Population nicht ausreichend erfüllt[1].
1245.28	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Empagliflozin in der Zweifachtherapie)
1245.29	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.35	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.36	Kriterium E1 Population nicht erfüllt (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
1245.38	Kriterium E1 Population nicht erfüllt (behandlungsnaive und vorbehandelte Patienten eingeschlossen)
1245.39	Kriterium E5 Studientyp nicht erfüllt (kein RCT)
1245.42	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.44	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.48	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.52	Kriterium A3 erfüllt (nicht-kontrollierte Studie)
1245.53	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.94	Kriterium E5 Studientyp nicht erfüllt (kein RCT)
1245.98	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (keine Vergleichsintervention)
1245.101	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.105	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.106	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.107	Studie noch nicht abgeschlossen
1275.1	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Vergleich gegen Linagliptin oder Kombination von Empagliflozin+Linagliptin)
1275.9	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt.
1275.10	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt.
1245.13	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Kombination Empagliflozin und Linagliptin)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1245.19	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Kombination Linagliptin und Empagliflozin)
1276.1	Kriterium E1 Population nicht erfüllt (behandlungsnaive Patienten)
1276.10	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1: In dieser Studie ist das Kriterium E1 nicht ausreichend erfüllt. Aufgrund der Bedeutung dieser Studie wird diese in Modul 4D ausführlich dargestellt.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.

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

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

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

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

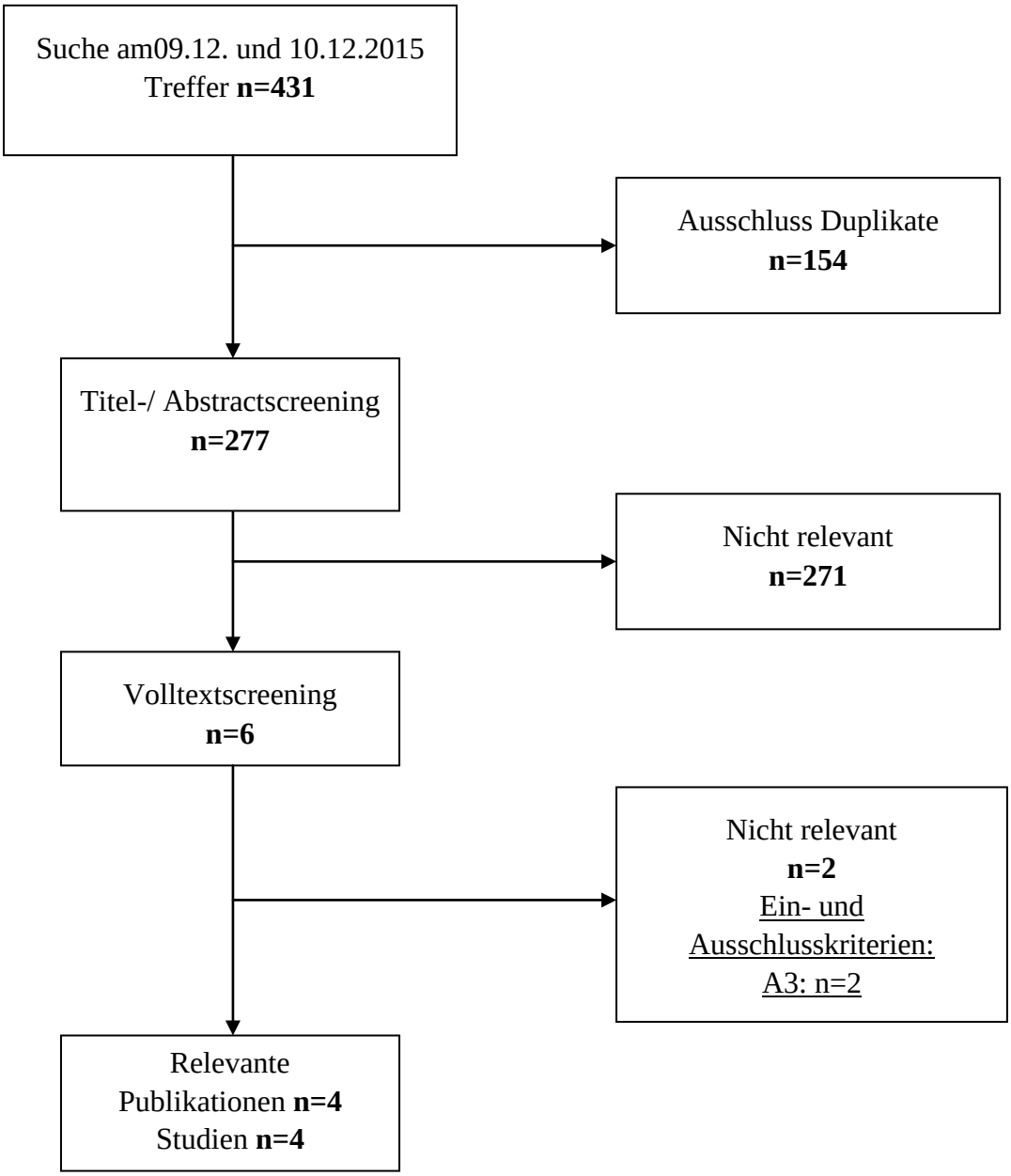


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2 und in Anhang 4-A. Die Literaturrecherche vom 09.12.2015 und 10.12.2015 nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin ergab 431 Treffer, von denen 154 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 277 Treffer wurden alle bis auf sechs im Titel-/Abstractscreening gemäß Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Die Literaturrecherche nach Studien zu Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin ergab zwei relevante Treffer (Häring et al. 2013; Häring et al. 2015) und nach Studien in der

Kombinationstherapie mit Insulin zwei relevante Treffer (Rosenstock et al. 2014; Rosenstock et al. 2015). Zwei Treffer wurde auf Ebene des Volltextscreenings ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C).

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 der Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)				
1245.23	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2010, 2014b) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2012b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012, 2015) Pharmnet.Bund (Pharmnet.Bund 2011)	ja	ja (Häring et al. 2013)	abgeschlossen
1245.31	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014d) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2013a) WHO ICTRP(WHO ICTRP 2013b) Pharmnet.Bund (Pharmnet.Bund 2013a)	ja	ja (Häring et al. 2015)	abgeschlossen
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)				
1245.33	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014a) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2012a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013a)	ja	ja (Rosenstock et al. 2015)	abgeschlossen
1245.49	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014c) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2013b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013c) Pharmnet.Bund (Pharmnet.Bund 2013b)	ja	ja (Rosenstock et al. 2014)	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Die Studie 1245.23/1245.31 ist eine Placebo-kontrollierte Studie, die Empagliflozin sowohl in der Zweifachtherapie mit Metformin als auch in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sul-

fonylharnstoff untersuchte. Aufgrund der Nichterfüllung des Einschlusskriteriums E3 (Vergleichsintervention) ist diese Studie für den Nachweis des Zusatznutzens als direkter Vergleich gegenüber der ZVT Insulin+Metfomin nicht geeignet.

Die für die Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin) aufgeführten Studien 1245.33 und 1245.49 untersuchten Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patienten, deren HbA1c-Wert mit Insulin (Basalinsulin bzw. MDI-Insulin) oder der Kombination von Insulin+Metformin±Sulfonylharnstoff (Studie 1245.33) nicht ausreichend kontrolliert war. In beiden Studien sollte nach zweiwöchiger Run-in-Phase in der ersten Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung unverändert fortgeführt werden, damit gemäß den EMA-Vorgaben zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde (EMA 2012). Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste gemäß G-BA die Kombination mit Empagliflozin aber mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (G-BA 2013c). Dies war in der zweiten Phase der Studien möglich. Da die Patienten nach Beendigung der ersten Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die zweite Phase der Studien (zusätzliche Gabe von Empagliflozin in einem Interventionsarm) aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (G-BA 2013c). Aus diesem Grund könnte für beide Studien zwar der medizinische Nutzen dargestellt werden, der Zusatznutzen kann jedoch nicht entsprechend den Vorgaben des G-BA nachgewiesen werden.

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 Recherchen zu Tabelle 4-3 wurden am 16.12.2015 und 18.12.2015 durchgeführt.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt 131 Treffer. Die eingeschlossenen Studien 1245.23, 1245.31, 1245.33 und 1245.49 wurden in 17 Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben und enthalten 114 Registereinträge.

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 Zwischenzeilen-überschriften 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)	**gespon-serte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Placebo-kontrolliert						
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)						
1245.23	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2012)	ja (Clinicaltrials.gov 2010, 2014b) (EU-CTR 2012b) (Pharmnet.Bund 2011) (WHO ICTRP 2012, 2015)	ja (Häring et al. 2013)
1245.31	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2014)	ja (Clinicaltrials.gov 2014d) (EU-CTR 2013a) (Pharmnet.Bund 2013a) (WHO ICTRP 2013b)	ja (Häring et al. 2015)
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)						
1245.33	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2013a)	ja (Clinicaltrials.gov 2014a) (EU-CTR 2012a) (WHO ICTRP 2013a)	ja (Rosenstock et al. 2013)
1245.49	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2013b)	ja (Clinicaltrials.gov 2014c) (EU-CTR 2013b) (Pharmnet.Bund 2013b) (WHO ICTRP 2013c)	ja (Rosenstock et al. 2014)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus						

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

Die bibliografische Literaturrecherche zeigte, dass keine direkte Vergleichsstudie mit Empagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet existiert, die zur Darstellung des Zusatznutzens im Vergleich zur vorgegebenen ZVT für die Fragestellung C1 (Dreifachtherapie) oder C2 (Kombinationstherapie mit Insulin) geeignet ist.

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	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)						
1245.23/ 1245.31	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin alleine oder Metformin mit Sulfonylharnstoff	Randomisierte Population: n=1.307 Zweifachtherapie: Empagliflozin 10 mg +Metformin (n=217; TS[1]: 217) Empagliflozin 25 mg +Metformin (n=214; TS[1]: 213) Placebo+Metformin (n=207; TS[1]: 207) Dreifachtherapie: Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff (n=226; TS[1]: 225) Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff (n=218; TS[1]: 216) Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff (n=225; TS[1]: 225) (In Studie 1245.31 weitere Arme, die hier nicht dargestellt werden)	In Studie 1245.23: Run-in: Zwei Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: Eine Woche In der Verlänge-rungsstudie 1245.31: Behandlung: mindestens 52 Wochen	In Studie 1245.23: Multinational: 148 Zentren in 12 Ländern: China, Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Slowakei, Slowenien, Taiwan, Türkei, USA 07/2010–02/2012 In Studie 1245.31: 02/2011–05/2013	Primärer Endpunkt HbA1c-Veränderung von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 76 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 76 Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 76 UE während 24 bzw. 76 Wochen UE von besonderer Bedeutung während 24 bzw. 76 Wochen[2] SUE während 24 bzw. 76 Wochen Studienabbruch aufgrund von UE während 24 bzw. 76 Wochen Hypoglykämien während 24 bzw. 76 Wochen
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 3, 4, 53; (Boehringer Ingelheim 2014) S. 3, 4, 70						

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)						
1245.33	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene mit T2DM mit HbA1c >7 % und ≤10 % in Behandlung mit einem Basalinsulin (Insulin glargin oder detemir ≥20 I.E./Tag oder NPH-Insulin ≥14 I.E./Tag) (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) als Zusatztherapie	Randomisierte Population: n=494 Empagliflozin 10 mg (n=169) Empagliflozin 25 mg (n=155) Placebo (n=170)	Run-in: zwei Wochen Behandlung: 78 Wochen Follow-up: vier Wochen	Multinational: 97 Zentren in sieben Ländern: Dänemark, Frankreich, Großbritannien, Irland, Korea, Portugal, USA 11/2009-05/2012	Primärer Endpunkt: Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 18 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Veränderungen im HbA1c von Baseline bis Woche 78 Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 78 Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 78 UE während 78 Wochen UE besonderer Bedeutung während 78 Wochen[2] SUE während 78 Wochen Studienabbruch aufgrund von UE während 78 Wochen Hypoglykämien während 78 Wochen
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 1, 4, 38, 46; (Boehringer Ingelheim 2014) S. 3, 4, 70						

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
1245.49	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit T2DM mit HbA1c >7,5 % und ≤10 % und BMI >30 und ≤45 kg/m² in Behandlung mit einem Insulinregime mit mehrfach täglicher Injektion (Gesamtinsulindosis >60 I.E./Tag) allein oder +Metformin als Zusatztherapie	Randomisierte Population: 566 Empagliflozin 10 mg (n=187) Empagliflozin 25 mg (n=190) Placebo (n=189)	Run-in: zwei Wochen Behandlung: 52 Wochen	Multinational: 104 Zentren in 14 Ländern: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Guatemala, Kolumbien, Mexiko, Peru, Russland, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, USA 03/2011-04/2013	Primärer Endpunkt: Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 18 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Veränderungen im HbA1c von Baseline bis Woche 52 Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 52 Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 52 UE während 52 Wochen UE besonderer Bedeutung während 52 Wochen[2] SUE während 52 Wochen Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen Hypoglykämien während 52 Wochen
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 1, 3, 4, 39						

BMI: Body Mass Index; HbA1c: Subfraction „c“ des glykierten Hämoglobin; I.E.: Internationale Einheit(en); MACE: Major Adverse Cardiovascular Event;OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Beinhaltet die Endpunkte Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-4-Ereignisse.

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

Studie	Empagliflozin mg	Placebo	Vorbehandlung
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)			
1245.23/ 1245.31	Dreifachtherapie: Empagliflozin 10 mg qd oder 25 mg qd Hintergrundtherapie: Metformin +Sulfonylharnstoff	Dreifachtherapie: Placebo qd Hintergrundtherapie: Metformin +Sulfonylharnstoff	Zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)			
1245.33	Empagliflozin 10 mg qd oder Empagliflozin 25 mg qd oder Placebo qd Hintergrundtherapie: Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	Placebo qd Hintergrundtherapie: Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	Zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten.
1245.49	Empagliflozin 10 mg qd oder 25 mg qd Hintergrundtherapie: MDI-Insulin (±Metformin)	Placebo qd Hintergrundtherapie: MDI-Insulin (±Metformin)	Zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten.
qd: Einmal täglich; MDI: Mehrfach tägliche Injektion; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumfang zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	**N**	**Alter (Jahre) MW (SD)**	**Geschlecht n (%)**	**BMI (kg/m²) MW (SD)**	**Hüftumfang (cm) MW (SD)**
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)					
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff	225	57,0 (9,2)	w: 112 (49,8) m: 113 (50,2)	28,32 (5,43)	96,7 (13,0)
Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff	216	57,4 (9,3)	w: 102 (47,2) m: 114 (52,8)	28,32 (5,45)	96,9 (14,1)
Placebo+Metformin +Sulfonyl-harnstoff	225	56,9 (9,2)	w: 113 (50,2) m: 112 (49,8)	27,90 (4,93)	95,6 (13,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 163, 164					
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)					
1245.33					
Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	169	58,6 (9,8)	w: 76 (45,0) m: 93 (55,0)	32,13 (5,77)	106,9 (17,1)
Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	155	59,9 (10,5)	w: 62 (40,0) m: 93 (60,0)	32,65 (5,90)	107,6 (16,3)
Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff)	170	58,1 (9,4)	w: 80 (47,1) m: 90 (52,9)	31,75 (5,98)	104,5 (16,7)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 108, 109					
1245.49					
Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin)	186	56,7 (8,7)	w: 89 (47,8) m: 97 (52,2)	34,27 (3,83)	111,3 (11,7)
Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin)	189	58,0 (9,4)	w: 105 (55,6) m: 84 (44,4)	34,99 (4,04)	112,3 (12,3)
Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)	188	55,3 (10,1)	w: 113 (60,1) m: 75 (39,9)	34,65 (4,30)	110,9 (12,2)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 92, 93					

BMI: Body Mass Index; FAS: Full Analysis Set; m: männlich; MDI: mehrfach tägliche Injektion; MW: Mittelwert; OAD: orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; SD: Standardabweichung; w: weiblich
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit ethnischer Herkunft n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**weiß**	**asiatisch**	**schwarz/afro-amerikanisch**	**andere**
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)					
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin +Sulfonylharnstoff	225	89 (39,6)	129 (57,3)	3 (1,3)	4 (1,8)
Empagliflozin 25 mg+Metformin +Sulfonylharnstoff	216	85 (39,4)	125 (57,9)	3 (1,4)	3 (1,4)
Placebo+Metformin +Sulfonyl-harnstoff	225	88 (39,1)	127 (56,4)	7 (3,1)	3 (1,3)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 163, 164					
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)					
1245.33					
Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	169	119 (70,4)	37 (21,9)	12 (7,1)	1 (0,6)
Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	155	111 (71,6)	28 (18,1)	15 (9,7)	1 (0,6)
Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	170	113 (66,5)	33 (19,4)	21 (12,4)	3 (1,8)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 108, 109					
1245.49					
Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin)	186	175 (94,1)	0	7 (3,8)	4 (2,1)
Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin)	189	182 (96,3)	1 (0,5)	4 (2,1)	2 (1,1)
Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)	188	174 (92,6)	2 (1,1)	8 (4,3)	4 (2,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 92, 93					
FAS: Full Analysis Set; MDI: mehrfach tägliche Injektion; OAD: orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten aus geografischer Region n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**Europa**	**Nordamerika**	**Lateinamerika**	**Asien**
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)					
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin +Sulfonylharnstoff	225	46 (20,4)	38 (16,9)	15 (6,7)	126 (56,0)
Empagliflozin 25 mg+Metformin +Sulfonylharnstoff	216	46 (21,3)	36 (16,7)	14 (6,5)	120 (55,6)
Placebo+Metformin +Sulfonyl-harnstoff	225	45 (20,0)	43 (19,1)	14 (6,2)	123 (54,7)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 163, 164					
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)					
1245.33					
Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	169	57 (33,7)	80 (47,3)	–	32 (18,9)
Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	155	55 (35,5)	75 (48,4)	–	25 (16,1)
Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	170	58 (34,1)	84 (49,4)	–	28 (16,5)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 108, 109					
1245.49					
Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin)	186	101 (51,3)	26 (14,0)	59 (31,7)	–
Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin)	189	105 (55,6)	23 (12,2)	61 (32,3)	–
Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)	188	106 (56,4)	24 (12,8)	58 (30,9)	–
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 92, 93					
FAS: Full Analysis Set; MDI: mehrfach tägliche Injektion; OAD: orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit Diabetesdauer n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**<1 Jahr**	**>1-5 Jahre**	**>5-10 Jahre**	**>10 Jahre**
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)					
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff	225	3 (1,3)	59 (26,2)	74 (32,9)	89 (39,6)
Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff	216	7 (3,2)	43 (19,9)	79 (36,6)	87 (40,3)
Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff	225	2 (0,9)	36 (16,0)	94 (41,8)	93 (41,3)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 163, 164					
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)					
1245.33					
Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	169	0	15 (8,9)	154 (91,1)[1]	
Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	155	1 (0,6)	12 (7,7)	142 (91,6)[1]	
Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	170	4 (2,4)	20 (11,8)	146 (85,9)[1]	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 108, 109					
1245.49					
Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin)	186	0	22 (11,8)	44 (23,7)	120 (64,5)
Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin)	189	0	11 (5,8)	38 (20,1)	140 (74,1)
Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)	188	1 (0,5)	17 (9,0)	40 (21,3)	130 (69,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 92, 93					

FAS: Full Analysis Set; MDI: mehrfach tägliche Injektion; OAD: orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika
1: >5 Jahre
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) MW (SD)	Patienten in HbA1c n (%) <8,5 %	Patienten in HbA1c n (%) ≥8,5 %	NPG (mg/dl) MW (SD)
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)					
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonyl-harnstoff	225	8,07 (0,81)	157 (69,8)	68 (30,2)	151,0 (32,8)
Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonyl-harnstoff	216	8,10 (0,83)	151 (69,9 %)	65 (30,1)	156,5 (33,7)
Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff	225	8,15 (0,83)	151 (67,1)	74 (32,9)	151,7 (35,8)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 163, 164, 2126					
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)					
1245.33					
Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	169	8,27 (0,83)	102 (60,4)	67 (39,6)	138,4 (52,7)
Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	155	8,27 (0,84)	95 (61,3)	60 (38,7)	146,4 (44,5)
Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	170	8,18 (0,79)	97 (57,1)	73 (42,9)	142,1 (46,3)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 100, 108, 109					
1245.49					
Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin)	186	8,39 (0,74)	78 (41,7)	109 (58,3)	159,1 (47,9)
Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin)	189	8,29 (0,72)	77 (40,5)	113 (59,5)	150,3 (48,6)
Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)	188	8,33 (0,72)	78 (41,3)	111 (58,7)	151,6 (45,8)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 87, 92, 93					

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MDI: mehrfach tägliche Injektion; MW: Mittelwert; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; SD: Standardabweichung
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	DBP (mmHg) MW (SD)	SBP (mmHg) MW (SD)	Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg n (%)	Patienten mit Hypertonie in Vorgeschichte n (%)
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)					
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff	225	78,4 (9,6)	128,7 (13,9)	85 (37,8)	143 (63,6)
Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff	216	79,0 (8,4)	129,3 (14,2)	72 (33,3)	129 (59,7)
Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff	225	78,3 (8,6)	128,8 (14,3)	87 (38,7)	125 (55,6)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 163, 164					
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)					
1245.33					
Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	169	78,4 (9,2)	132,4 (15,5)	45 (26,6)	133 (78,7)
Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	155	77,9 (10,2)	132,8 (15,1)	48 (31,0)	123 (79,4)
Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	170	78,6 (10,9)	133,9 (16,3)	45 (26,5)	129 (75,9)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 108, 109					
1245.49					
Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin)	186	79,5 (8,5)	134,2 (16,4)	54 (29,0)	146 (78,5)
Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin)	189	78,7 (8,5)	132,9 (14,2)	60 (31,7)	143 (75,7)
Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)	188	78,2 (8,8)	132,6 (15,8)	53 (28,2)	150 (79,8)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 92, 93					

DBP: Diastolischer Blutdruck; FAS: Full Analysis Set; MDI: mehrfach tägliche Injektion; MW: Mittelwert; OAD: orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; SBP: Systolischer Blutdruck; SD: Standardabweichung
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit Nierenfunktion eGFR (ml/min/1,73 m²)			
Behandlungsgruppe	**N**	**≥90 n (%)**	**60- <90 n (%)**	**30- <60 n (%)**	**<30 n (%)**
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)					
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff	225	92 (40,9)	114 (50,7)	19 (8,4)	0
Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff	216	94 (43,5)	105 (48,6)	17 (7,9)	0
Placebo+Metformin +Sulfonyl-harnstoff	225	94 (41,8)	109 (48,4)	22 (9,8)	0
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 163, 164					
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)					
1245.33					
Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	169	60 (35,5)	84 (49,7)	23 (13,6)	2 (1,2)
Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)	155	50 (32,3)	74 (47,7)	30 (19,4)	1 (0,6)
Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff)	170	62 (36,5)	83 (48,8)	24 (14,1)	1 (0,6)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 108, 109					
1245.49					
Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin)	186	65 (34,9)	108 (58,1)	13 (7,0)	0
Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin)	189	70 (37,0)	112 (59,3)	7 (3,7)	0
Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)	188	60 (31,9)	120 (63,8)	8 (4,3)	0
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 92, 93					
eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; MDI: mehrfach tägliche Injektion; OAD: orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					

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.

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

Studie 1245.23/1245.31

Design

Die Studie 1245.23 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2012). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Behandlung erfolgte als Zusatztherapie zu Metformin oder zu Metformin+Sulfonylharnstoff bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in der Studie 1.307 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg: Empagliflozin 25 mg: Placebo) randomisiert. Davon hatten 669 Patienten die Hintergrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff. Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Systems Interactive Voice and Web Response System (IXRS) erstellt. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening und der geografischen Region. Sechser-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) sorgten für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen.

Die Studie begann mit einer zweiwöchigen Run-in-Phase mit Placebo. Im darauffolgenden 24-wöchigen Behandlungszeitraum erhielten Patienten mit der Hintergrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff täglich 10 mg bzw. 25 mg Empagliflozin; Patienten der Kontrollgruppe erhielten täglich ein Placebo. Die Einnahme von Metformin sowie Sulfonylharnstoff wurde in derselben Dosierung fortgeführt, wie sie bereits vor Studienbeginn eingenommen wurden. Der randomisierten 24-wöchigen Behandlung mit Studienmedikation folgte eine einwöchige Follow-up-Phase.

Primäres Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes am Studienende im Vergleich zu Baseline zu zeigen. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren Änderungen in der NPG, im Körpergewicht und Blutdruck. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. das Auftreten und die Intensität von UE, die Häufigkeit von Hypoglykämien, die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Harnwegs- und Genitalinfektionen. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, und für zentrale sekundäre Endpunkte wurden prä-spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die statistischen Auswertungen erfolgten separat für die Behandlungsarme mit Metformin und mit Metformin+Sulfonylharnstoff. Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA), adjustiert nach geografischer Region, Grad der Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden sequentiell anhand eines ANCOVA-Modells analysiert. Alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte wurden explorativ betrachtet.

Die Studie 1245.31 ist eine multizentrische, multinationale Studie, in die Teilnehmer der Studien 1245.19, 1245.20 und 1245.23 unter Beibehaltung der Verblindung und der in der jeweiligen Studie erhaltenen Studienmedikation eingeschlossen wurden (Boehringer Ingelheim 2014). Von dieser Gesamtgruppe werden hier die Personen betrachtet, die in der Studie 1245.23 mit der Hintergrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff in eine der Gruppen Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Placebo eingeschlossen waren. In dieser Studie wurden die Teilnehmer weitere 52 Wochen behandelt, so dass sich eine Gesamtstudiendauer von bis zu 76 Wochen ergibt.

Studienpopulation

In die Studie 1245.23 wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin alleine oder mit Metformin+Sulfonylharnstoff eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2012). Die Patienten mussten beim Screening einen HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 % (in Deutschland zwischen 7,0 % und 9,0 %) aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Lebererkrankungen oder unkontrollierte Hyperglykämie nach nächtlichem Fasten während der Run-in-Phase.

Hinsichtlich demografischer Charakteristika sind alle drei Behandlungsarme mit Metformin+Sulfonylharnstoff Hintergrundmedikation sehr homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 10 mg / Empagliflozin 25 mg / Placebo bei 57,0 / 57,4 / 56,9 Jahren, und 50,2 / 52,8 / 49,8 % der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 96,7 / 96,9 / 95,6 cm, der durchschnittliche BMI bei 28,32 / 28,32 / 27,90 kg/m^2 (Tabelle 4-7). Bezüglich der soziodemografischen Charakteristika Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-8, Tabelle 4-9). Hinsichtlich der Dauer der T2DM-Erkrankung waren die drei relevanten Behandlungsarme vergleichbar. Insgesamt hatten 32,9 / 36,6 / 41,8 % der Patienten die Diabetes-Diagnose vor 5 bis 10 Jahren erhalten und 39,6 / 40,3 / 41,3 % vor über 10 Jahren (Tabelle 4-10). Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 151,0 / 156,5/ 151,7 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Baseline waren 8,07 / 8,10 / 8,15 %. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,5 % war in allen Behandlungsarmen am größten (69,8 / 69,9 / 67,1 %) (Tabelle 4-11). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei Baseline ermittelt. Diesbezüglich gab es nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte bzgl. Hypertonie hatten 63,6 / 59,7 / 55,6 % der Patienten (Tabelle 4-12). Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Der jeweils

größte Anteil der Patienten hatte bei Baseline einen Wert zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (50,7 / 48,6 / 48,4 %). Werte unter 30 wurden in keiner der drei Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-13). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den drei relevanten Behandlungsarmen bei Baseline sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die Behandlungen ermöglicht.

Folgende Populationen wurden für die Auswertung der Studie verwendet und wie folgt definiert (Boehringer Ingelheim 2012): Das Screened Set umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten mit Metformin+Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie (N=1.010). Das Randomised Set schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=669). Das Treated Set umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N=666). Dieses entspricht dem Full Analysis Set (FAS) (N=666). Das FAS-Completers Set bildet eine Subpopulation des FAS und schließt alle Patienten ein, die mindestens 161 Tage der Behandlung abgeschlossen haben, deren letzte Einnahme der Studienmedikation innerhalb des definierten Zeitfensters ±sieben Tagen der letzten On-Treatment Visite war und die eine Messung des HbA1c bei der letzten On-Treatment Visite aufweisen (N=598). Das Per-Protocol Set (PPS) bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentliche Protokollverletzung aufwiesen (N=590). Hier wiederum gibt es eine zu den FAS-Completers äquivalente Subpopulation des PPS, die PPS-Completers, welche alle PPS-Patienten umfasst, die mindestens 161 Tage der Behandlung abschlossen (N=556).

Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war das FAS. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war Last Observation Carried Forward (LOCF), welche zur Fortschreibung von fehlenden Daten verwendet wurde. Hierbei ist zu beachten, dass alle Messwerte nach Einnahme von Rescue-Medikation für den jeweiligen Patienten nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, d.h. auf ‚fehlend' gesetzt wurden. Bei der explorativen Analyse der tatsächlich beobachteten Fälle (Observed Cases [OC]) wurden fehlende Werte nicht durch LOCF fortgeschrieben, jedoch wiederum alle Messwerte nach Einnahme einer Rescue-Medikation auf ‚fehlend' gesetzt.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

1. Kombination von Empagliflozin mit Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) – Studie 1245.33

Design

Die Studie 1245.33 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2013a). In parallelen Gruppen wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik von Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Behandlung mit Empagliflozin bzw. Placebo erfolgte über 78 Wochen als Zusatztherapie zu Basalinsulin (Insulin glargin, Insulin detemir oder NPH-Insulin)±Metformin±Sulfonyl-

harnstoff bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Die Insulin-Dosierung sollte in den ersten 18 Wochen konstant gehalten werden (mit Ausnahme der Rescue-Medikation) und konnte in den nachfolgenden 60 Wochen angepasst werden. Die Zusatzbehandlung mit Metformin±Sulfonylharnstoffen durfte während der Studienteilnahme nicht verändert werden. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in der Studie 494 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg/Tag zu Empagliflozin 25 mg/Tag zu Placebo) randomisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Systems Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System (IVRS/IWRS) erstellt. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %) und des Zentrums. Um eine ungleiche Verteilung in Bezug auf Behandlungsmethode und HbA1c-Kategorie zu verhindern, wurden jedem Zentrum ein oder mehrere komplette Blöcke zugeteilt. Die Blockgröße dieser Studie betrug sechs (zwei Patienten pro Studienarm in jedem Block).

Die primäre Analyse bestand aus dem paarweisen Vergleich beider Dosierungen von Empagliflozin mit Placebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung im HbA1c nach 18 Wochen. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren Änderungen in der NPG, im Körpergewicht und Blutdruck. Sicherheits-Endpunkte waren u.a. Auftreten und Intensität von UE, die Häufigkeit von Hypoglykämien sowie Harnwegs- und Genitalinfektionen. Subgruppenanalysen wurden für Veränderungen des primären und der zentralen sekundären Wirksamkeitsparameter von Baseline bis Woche 18 durchgeführt.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert nach Behandlung und geografischer Region als feste Effekte, und Baseline-HbA1c als linearer Kovariable. Die Auswertung wurde aufgrund einer hohen Studienabbruchrate auf Basis der FAS-Completers durchgeführt. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden sequentiell anhand eines ANCOVA-Modells analysiert. Alle weiteren Wirksamkeits-Endpunkte wurden explorativ betrachtet.

Studienpopulation

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Basalinsulin (Insulin glargin oder Insulin determir ≥20 I.E./Tag) oder NPH-Insulin (≥14 I.E./Tag) ±Metformin±Sulfonylharnstoff eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2013a). Die Patienten mussten beim Screening einen HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 % aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, eingeschränkte Leber-/Nierenfunktion, Allergie oder unkontrollierte Hyperglykämie während der 2-wöchigen Placebo Run-in-Phase.

Hinsichtlich demografischer Charakteristika sind die Patienten der drei Behandlungsarme homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 10 mg / Empagliflozin 25 mg / Placebo bei 58,6 / 59,9 / 58,1 Jahren, und 55,0 / 60,0 / 52,9 % der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 106,9 / 107,6 / 104,5 cm,

der durchschnittliche BMI bei 32,13 / 32,65 / 31,75 kg/m^2 (Tabelle 4-7). Bezüglich der Charakteristika Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme vergleichbar (Tabelle 4-8, Tabelle 4-9).

Hinsichtlich der Erkrankungsdauer an T2DM waren die drei Behandlungsarme vergleichbar. Bei einem Großteil der Patienten wurde die Diagnose vor mehr als 5 Jahren gestellt (91,1 / 91,6 / 85,9 %) (Tabelle 4-10). Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 138,4 / 146,4 / 142,1 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Baseline waren 8,27 / 8,27 / 8,18 %. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,5 % war in allen Behandlungsarmen am größten (60,4 / 61,3 / 57,1 %). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei Baseline ermittelt. Es gab nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-12). Eine Vorgeschichte bzgl. Hypertonie hatten 78,7 / 79,4 / 75,9 % der Patienten. Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Der größte Anteil der Patienten in den drei Behandlungsarmen hatte bei Baseline einen Wert zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (49,7 / 47,7 / 48,8 %). Werte unter 30 wurden nur sehr selten ermittelt (Tabelle 4-13). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den drei relevanten Behandlungsarmen bei Baseline ausgeglichen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die Behandlungen ermöglicht.

Folgende Populationen wurden in die Auswertung der Studie einbezogen und wie folgt definiert (Boehringer Ingelheim 2013a): Das Screened Set umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten (N=826). Das Randomised Set schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=494). Das Treated Set umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=494) und entspricht dem FAS (N=494). Das FAS-Completers Set bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die bis Woche 18 (FAS-18-Completers Set) und Woche 78 (FAS-78-Completers Set) die Studie nicht vorzeitig abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer von 161 bzw. 546 Tagen absolvierten und für die ein in Woche 18 und Woche 78 gemessener HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag (N=374 / 349). Das FAS-78-SI-Completers Set schließt alle Patienten des FAS-78-Completers Set ein, die während 12 Wochen vor dem letzten Behandlungsdatum (Visite 11) eine konstante Basalinsulin-Dosis erhielten (N=311). Das PPS bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentlichen Protokollverletzung bis Woche 18 bzw. Woche 78 begingen (N=386 / 365). Hier wiederum gibt es eine zu den FAS-Completers äquivalente Subpopulation des PPS, die PPS-Completers, welche alle Patienten umfasst, die die Studie nicht vor Woche 18 bzw. Woche 78 abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer absolvierten und für die eine valide Messung des HbA1c in Woche 18 bzw. Woche 78 vorhanden war (N=314 / 302).

Aufgrund einer hohen Studienabbruchrate wurde die primäre Analyse auf Basis der FAS-Completers durchgeführt. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war LOCF, welche zur Fortschreibung von Daten derjenigen Patienten, die eine Rescue-Medikation erhalten haben, verwendet wurde; d.h. die letzte Messung vor Einnahme der

Rescue-Medikation wurde fortgeschrieben. Bei OC-Werten wurden fehlende Werte nicht durch LOCF ersetzt.

2. Kombination von Empagliflozin mit MDI-Insulin (±Metformin) – Studie 1245.49

Design

Die Studie 1245.49 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2013b). In parallelen Gruppen wurden Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik von Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte über 52 Wochen als Zusatztherapie zu MDI-Insulin (Gesamtinsulindosis >60 I.E./Tag)±Metformin bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Während der ersten 18 Wochen sollte die Insulindosierung konstant gehalten werden (mit Ausnahme der Rescue-Medikation). In den folgenden 22 Wochen konnte die Insulindosierung verändert werden. Verblindung und Randomisierung wurden im Verhältnis 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg/Tag zu Empagliflozin 25 mg/Tag zu Placebo) mithilfe des validierten Systems IXRS durchgeführt. Die Stratifizierung erfolgte bzgl. des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening, der geografischen Region und der Hintergrundtherapie. Sechser-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) sorgten für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen.

Primäres Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes am Studienende im Vergleich zu Baseline zu untersuchen. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren Änderungen in der NPG, im Körpergewicht und Blutdruck. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. das Auftreten und die Intensität von UE, die Häufigkeit von Hypoglykämien, die Häufigkeit von Studienabbrüchen aufgrund von UE, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-4) sowie Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen. Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt und die zentralen sekundären Endpunkte durchgeführt.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert nach Behandlung, antidiabetischer Hintergrundtherapie, geografischer Region und Grad der Nierenfunktion als feste Effekte und Baseline-HbA1c als lineare Kovariable.

Studienpopulation

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI >30 und ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit MDI-Insulin (Gesamtinsulindosis >60 I.E./Tag)±Metformin als Zusatztherapie eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2013b). Die Patienten mussten beim Screening einen HbA1c-Wert zwischen 7,5 % und 10,0 % aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Lebererkrankungen oder unkontrollierte Hyperglykämien nach nächtlichem Fasten während der 2-wöchigen Run-in-Phase.

Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 10 mg / Empagliflozin 25 mg / Placebo bei 56,7 / 58,0 / 55,3 Jahren, und 52,2 / 44,2 / 39,9 % der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 111,3 / 112,3 / 110,9 cm, der durchschnittliche BMI bei 34,27 / 34,99 / 34,65 kg/m^2 (Tabelle 4-7). Bezüglich der Charakteristika Herkunft und geografische Region waren die Behandlungsarme vergleichbar (Tabelle 4-8, Tabelle 4-9).

Hinsichtlich der Erkrankungsdauer an T2DM waren die drei Behandlungsarme vergleichbar. Bei über der Hälfte der Patienten wurde die Diagnose vor mehr als 10 Jahren gestellt (64,5 / 74,1 / 69,1 %) (Tabelle 4-10). Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 159,1 / 150,3 / 151,6 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Baseline waren 8,39 / 8,29 / 8,33 %. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤8,5 % war in allen Behandlungsarmen ausgewogen (41,7 / 40,5 / 41,3 %) (Tabelle 4-11). Es wurden sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck bei Baseline ermittelt. Es gab nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte bzgl. Hypertonie hatten 78,5 / 75,7 / 79,8 % der Patienten (Tabelle 4-12). Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte bei Baseline einen Wert zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (58,0 / 59,3 / 63,8 %). Werte unter 30 wurden in keiner der drei Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-13). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den drei relevanten Behandlungsarmen bei Baseline homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die Behandlungen ermöglicht.

Folgende Populationen wurden in die Auswertung der Studie einbezogen und wie folgt definiert (Boehringer Ingelheim 2013b): Das Screened Set umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten (N=1.171). Das Randomised Set schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=566). Das Treated Set umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=563) und entspricht dem FAS (N=563). Das FAS-Completers Set bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die bis Woche 18 (FAS-18-Completers Set) und Woche 52 (FAS-52-Completers Set) die Studie nicht vorzeitig abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer von 119 und 357 Tagen absolvierten und für die ein in Woche 18 und Woche 52 gemessener HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag (N=509 / 468). Das PPS bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentlichen Protokollverletzung bis Woche 18 und Woche 52 aufwiesen (N=441 / 398). Hier wiederum gibt es eine zu den FAS-Completers äquivalente Subpopulation des PPS, die PPS-Completers, welche alle Patienten umfasst, die die Studie nicht vorzeitig abbrachen und die gleichen Behandlungsdauer-Vorgaben wie für das FAS-Completers Set erfüllten (N=416 / 352).

Die primäre Analyse wurde auf Basis der FAS-Population durchgeführt. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden anhand der PPS52-Completers-Population analysiert. Die Methode zum Ersetzen fehlender Werte war LOCF, welche zur Fortschreibung von Daten derjenigen Patienten, die eine Rescue-Medikation erhalten haben, verwendet wurde; d.h. die letzte Messung vor Einnahme der Rescue-Medikation wurde fortgeschrieben. Bei OC-Werten wurden fehlende Werte nicht durch LOCF ersetzt.

4.3.1.2.1 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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)							
1245.23/1245.31	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)							
1245.33	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1245.49	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff

Es handelt sich bei Studie 1245.23 um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe des validierten Systems IXRS. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion beim Screening (normale Nierenfunk-

tion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60-<90 ml/min/1,73 m²; moderate Niereninsuffizienz eGFR 30-<60 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Die Randomisierung ist als adäquat einzustufen. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

In der Studie 1245.31 wurden unter anderem die Teilnehmer der Studie 1245.23 eingeschlossen. Für die Teilnehmer der Studie wurde die in der ursprünglichen Studie randomisierte Therapie für weitere 52 Wochen fortgeführt, so dass sich eine Gesamtbeobachtungsdauer von bis zu 76 Wochen ergibt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung erfolgten in der Vorläuferstudie. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg) und 76,4 % (Empagliflozin 25 mg).

Trotz dieses Aspekts wird das Verzerrungspotential der Studie 1245.23/1245.31 als niedrig eingestuft.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

1. Kombination von Empagliflozin mit Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff)

Die Studie 1245.33 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe des validierten Systems IVRS/IWRS. Die von dem System erstellten Codes zur Randomisierung wurden von einem Studien-unabhängigen Statistiker geprüft. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %) und dem Untersuchungszentrum. Die Randomisierung ist als adäquat einzustufen. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Zur Gewährleistung der Verblindung wurde ein Double-Dummy-Design verwendet. Zudem war die Berichterstattung ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Für Studie 1245.33 ist das Verzerrungspotenzial dementsprechend als niedrig anzusehen.

2. Kombination von Empagliflozin mit MDI-Insulin (±Metformin)

Bei der Studie 1245.49 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe des

validierten Systems IXRS. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion beim Screening (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60–<90 ml/min/1,73 m²), Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika) und antidiabetischer Hintergrundbehandlung (Insulin-Monotherapie oder Insulin in Kombination mit Metformin). Die Randomisierung ist als adäquat einzustufen. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Zudem war die Berichterstattung ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist dementsprechend als niedrig anzusehen.

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.

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin)

Für Empagliflozin in der Dreifachtherapie wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in der Studie 1245.23/1245.31 prädefinierten Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen von Empagliflozin in der Dreifachtherapie (Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff) als belegt gilt und hier nicht weiter dargestellt wird. Aufgrund eines Mangels an vergleichbaren wissenschaftlichen Daten konnte für die Dreifachtherapie kein direkter oder indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT (Humaninsulin+Metformin) durchgeführt werden. Aus diesen Gründen wird im Folgenden auf eine ausführliche Darstellung der Studienergebnisse verzichtet.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Für die Beschreibung des therapeutischen Nutzens von Empagliflozin in der Kombinationstherapie mit Insulin wurden die Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49 verwendet. In beiden Studien wird der medizinische Nutzen von Empagliflozin durch eine signifikante Senkung des Blutzuckers ohne ein erhöhtes Hypoglykämierisiko, des Körpergewichts und des SBP belegt. Abgesehen von einer erhöhten Zahl an Genitalinfektionen wies Empagliflozin ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil auf. Ein für die Darstellung des Zusatznutzens notwendiger Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist theoretisch möglich auf Basis der Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49, bei denen gemäß EMA-Vorgaben zur Charak-

terisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Empagliflozin die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde. Eine Anpassung der Insulindosierung war erst in der zweiten Studienphase erlaubt, wohingegen der G-BA bereits in dieser anfänglichen Studienphase eine Dosisanpassung fordert. Da bei den Studien 1245.33 und 1245.49 nach den ersten 18 Wochen keine erneute Randomisierung der Patienten stattfand, ist es aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen nicht möglich, die beiden Teile der zwei Studien, in denen die Insulindosierung angepasst werden konnte, isoliert zu betrachten. Dies führt dazu, dass unter Berücksichtigung der Kriterien des G-BA kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann (G-BA 2013c). Aus diesen Gründen wird im Folgenden auf eine ausführliche Darstellung der Studienergebnisse verzichtet.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– 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 4-16: 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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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**
<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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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>

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.1.3.2 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene RCT 1245.23/1245.31 ist eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie für Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie. Der medizinische Nutzen ist durch diese Studie nachgewiesen. Ein direkter Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin ist über diese Studie jedoch nicht möglich. Für einen indirekten Vergleich in der Dreifach-

therapie über den Brückenkomparator Metformin+Placebo+Sulfonylharnstoff konnten keine Studien identifiziert werden.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Für die Kombinationstherapie mit Insulin liegen zwei Placebo-kontrollierte RCTs vor (1245.33 und 1245.49). Beide Studien untersuchten Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patienten, deren Blutzuckerspiegel mit Insulin (Basalinsulin bzw. MDI-Insulin) oder der Kombination mit Insulin+Metformin±Sulfonylharnstoff (nur Studie 1245.33) nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Ein für die Fragestellung notwendiger Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist auf Basis der Studien 1245.33 und 1245.49 theoretisch möglich. In beiden Studien sollte nach zweiwöchiger Run-in-Phase in der ersten Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung unverändert fortgeführt werden. Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste gemäß G-BA die Kombination mit Empagliflozin aber mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (G-BA 2013c). Dies war erst in der zweiten Phase der Studien möglich. Da die Patienten nach Beendigung der ersten Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die zweite Phase der Studien (zusätzliche Gabe von Empagliflozin in einem Interventionsarm) aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (G-BA 2013c). Aus diesem Grund könnte für beide Studien zwar der medizinische Nutzen dargestellt werden, der Zusatznutzen kann jedoch nicht entsprechend den Vorgaben nachgewiesen werden.

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*

4.3.2.1.1.1 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 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
1245.2	ja	abgeschlossen	8 Tage	Empagliflozin qd 2,5 mg 10 mg 25 mg 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.4	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.9	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 5 mg 10 mg 25 mg Placebo qd Offener Metformin bid Arm 500 mg – maximal tolerierte Dosis Als Monotherapie
1245.10	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 1 mg 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo qd Offener sitagliptin qd Arm 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.12	nein	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin qd 50 mg Als Monotherapie
1245.15	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin qd 1 mg

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				5 mg 10 mg 25 mg Placebo Als Monotherapie
1245.19	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Pioglitazon±Metformin
1245.20	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 25 mg Open-Label Sitagliptin qd 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.22	nein	zurückgezogen vor Einschluss von Patienten	52 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Sitagliptin qd 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.23	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 25 mg Open-Label Placebo qd Als Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoff
1245.24	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg ±Metformin Sitagliptin qd 100 mg Open-Label Als Zusatztherapie zu Metformin Metformin qd 1.000–2000 mg

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
				Open-Label
1245.25	ja	abgeschlossen	Erforderliche Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen war nach einer medianen Beobachtungsdauer von 3,1 Jahren erreicht	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatztherapie zur Standardtherapie
1245.28	ja	1. Phase (104 Wochen) abgeschlossen 2. Phase (108 Wochen) abgeschlossen	104 Wochen + 104 Wochen Extension	Empagliflozin qd 25 mg Glimepirid qd 1–4 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.29	nein	laufend	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin
1245.31	ja	abgeschlossen	76 Wochen Extension	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Sitaglitpin qd 100 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoff oder Pioglitazon (±Metformin)
1245.33	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Basalinsulin ±Metformin ±Sulfonylharnstoff
1245.35	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Als Monotherapie
1245.36	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zur vorbestehenden Therapie
1245.38	ja	abgeschlossen	12 Wochen + 40 Wochen	12 Wochen: Empagliflozin qd 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo qd 40 Wochen: Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.39	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin
1245.42	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Hydrochlorothiazid qd 25 mg Torasemid qd 5 mg Open-Label, jeweils allein und in Kombinationen als Cross-over
1245.44	nein	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit maximal zwei OAD

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1245.48	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder in Kombination mit vorbestehender Therapie
1245.49	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Insulin mehrfach tägliche Injektionen ±Metformin
1245.52	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Als Zusatztherapie zu einem OAD
1245.53	nein	abgeschlossen	9 Tage	Empagliflozin qd 25 mg Hydrochlorothiazid 25 mg Torasemid 5 mg Jeweils allein und in Kombinationen
1245.94	nein	laufend	156 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Unabhängig von antidiabetischer Basistherapie
1245.98	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg (steigerbar auf 25 mg) Unabhängig von antidiabetischer Basistherapie
1245.101	nein	laufend	6 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Placebo qd Als Zusatztherapie zu GLP-1-RA
1245.105	nein	laufend	30 Tage	Empagliflozin qd 25 mg (+Linagliptin) Empagliflozin qd 25 mg (+Placebo) Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.106	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu GLP-1-RA
1245.107	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Insulin
1275.1	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Linagliptin qd 5 mg Als Monotherapie oder als fixes Kombina-tionspräparat±Met-formin
1275.9	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo jeweils+Linagliptin qd 5 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin qd 5 mg eingestellt waren

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
1275.10	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Linagliptin qd 5 mg oder Placebo qdjeweils +Empagliflozin 10 mg 25 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin qd 10 mg oder 25 mg eingestellt waren
1275.13	nein	laufend	24 Wochen (Substudie 1) bzw. 52 Wochen (Substudie 2)	Substudie 1: FDC aus Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 10 mg + Placebo (jeweils qd) Substudie 2: FDC aus Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 25 mg + Placebo (jeweils qd) Als Zweifachtherapie
1275.19	nein	laufend	52 Wochen	FDC aus Linagliptin 5 mg / Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg + Placebo (jeweils qd) (teilweise mit Auftitration auf Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg) Als Zweifachtherapie
1276.1	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin 10 mg qd 25 mg qd Metformin bid 500 mg 1.000 mg Empagliflozin+ Metformin

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				5 mg+500/1.000 mg bid 12,5 mg+ 500/1.000 mg bid Als Monotherapie und in Kombination
1276.10	nein	abgeschlossen	16 Wochen	Empagliflozin 10 mg qd 25 mg qd 5 mg bid 12,5 mg bid Placebo qd und bid Als Zusatztherapie zu Metformin
bid: Zweimal täglich; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; qd: Einmal täglich				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-19 entsprechen dem Stand vom 08.12.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1245.2	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.4	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.9	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.10	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.12	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt
1245.15	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.19	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Studie enthält keinen Arm Metformin+Placebo+Sulfonylharnstoff oder Metformin+Sulfonylharnstoff)
1245.20	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Monotherapie)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1245.22	Studie wurde zurückgezogen bevor Patienten eingeschlossen wurden
1245.24	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Vergleich gegen Sitagliptin)
1245.25	Kriterium E1 Population nicht ausreichend erfüllt[1]
1245.28	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt
1245.29	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.33	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Dreifachtherapie mit Insulin)
1245.35	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.36	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt
1245.38	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Monotherapie)
1245.39	Kriterium E5 RCT nicht erfüllt
1245.42	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.44	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.48	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.49	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Mehrfachtherapie mit Insulin)
1245.52	Kriterium A3 Studientyp erfüllt (nicht-kontrollierte Studie)
1245.53	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.94	Kriterium E5 nicht erfüllt (kein RCT)
1245.98	Kriterium E3 nicht erfüllt (keine Vergleichsintervention)
1245.101	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.105	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.106	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.107	Studie noch nicht abgeschlossen
1275.1	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt
1275.9	Kriterium E2 nicht erfüllt
1275.10	Kriterium E2 nicht erfüllt
1275.13	Kriterium E2 nicht erfüllt (Kombination Empagliflozin und Linagliptin)
1275.19	Kriterium E2 nicht erfüllt (Kombination Linagliptin und Empagliflozin)
1276.1	Kriterium E1 nicht erfüllt (behandlungsnaive Patienten)
1276.10	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1: In dieser Studie ist das Kriterium E1 nicht ausreichend erfüllt. Aufgrund der Bedeutung dieser Studie wird diese in Modul 4D ausführlich dargestellt.	

Seitens Boehringer Ingelheim liegen somit keine Studien zur ZVT Metformin+Insulin vor.

Die Begründung für die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung von Studien richtet sich nach den Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C1 (Dreifachtherapie) in

Tabelle 4-A. Die Begründung für die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung von Studien kann zwischen Tabelle 4-20 und Tabelle 4–2 in Abschnitt 4.3.1.1 differieren, da einmal nach direkt vergleichenden Studien und das andere Mal nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht wurde. In Tabelle 4-20 wird nach Studien für indirekte Vergleiche für die Fragestellung C1 (Dreifachtherapie) gesucht.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

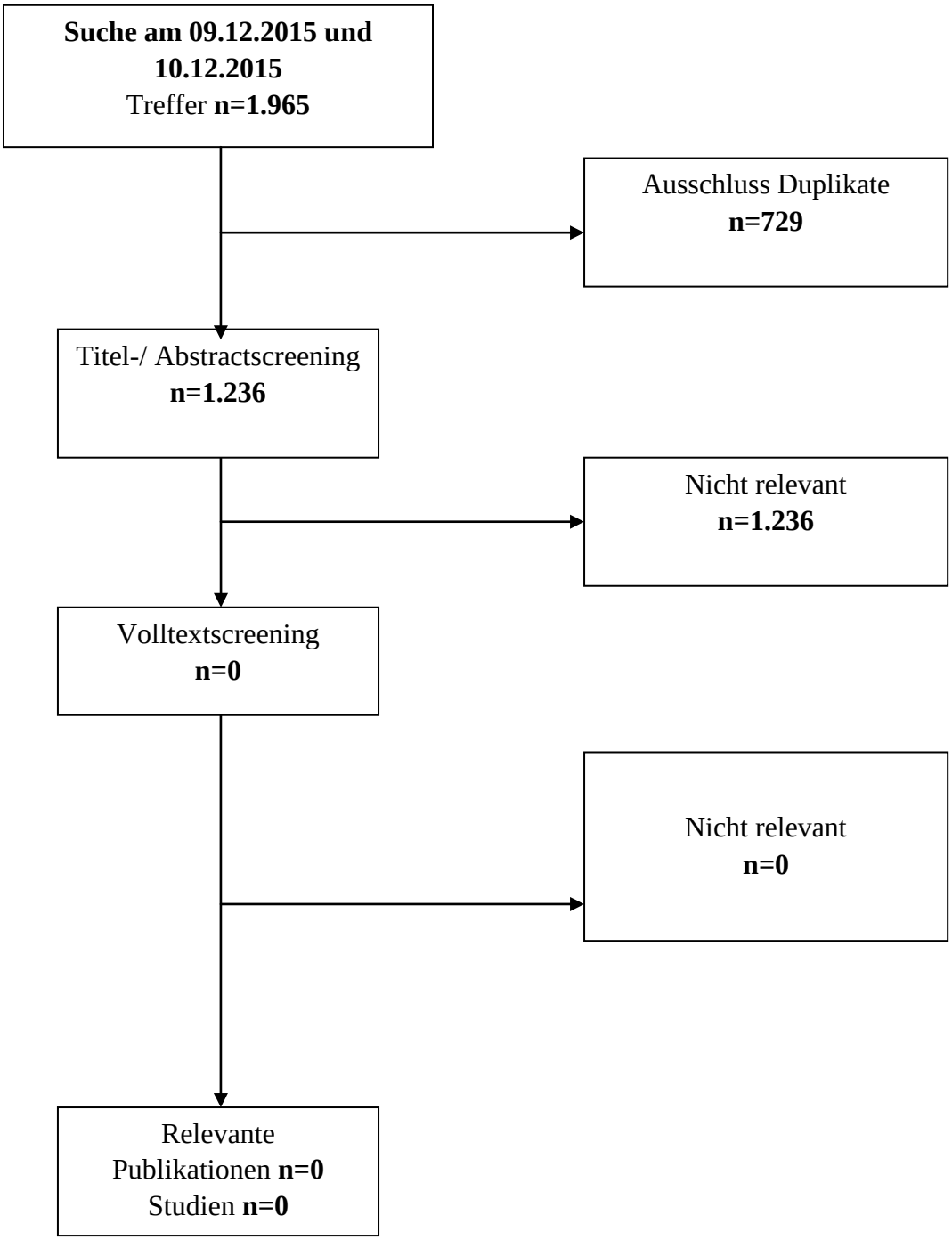


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Such nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirefkte Vergleiche mit der ZVT

Die Suche nach RCTs zur ZVT Insulin+Metformin ergab 1.965 Treffer. Davon handelte es sich bei 729 Treffern um Duplikate. Die weiteren 1.236 Treffer wurden im Titel-/Abstractscreening gemäß Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Folglich ergab die Suche nach RCTs mit Insulin+Metformin keine Treffer.

4.3.2.1.1.3 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 4-19) 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.]

Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studien-bezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitatea)**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.b)**
1245.23	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2010, 2014b) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2012b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012, 2015) Pharmnet.Bund (Pharmnet.Bund 2011)	ja	ja (Häring et al. 2013)
1245.31	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014d) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2013a) WHO ICTRP(WHO ICTRP 2013b) Pharmnet.Bund (Pharmnet.Bund 2013a)	ja	ja (Häring et al. 2015)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Es wurden keine geigneten Studien über den Brückenkomparator Placebo+Metformin+ Sulfonylharnstoff identifiziert. Damit kann kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie)

Die Suche in Studienregistern nach relevanten Studien mit der ZVT Insulin+Metformin für einen indirekten Vergleich von Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff über den

Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo ergab insgesamt 947 Treffer, von denen lediglich die drei Einträge zu den Studien 1245.23 und 1245.31 als für die Fragestellung relevant eingestuft wurden (EU-CTR 2012b, 2013a; Pharmnet.Bund 2013a).

Für Fragestellung C1 konnte folglich kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Eine detaillierte Darstellung der ausgeschlossenen Treffer mit zugehörigen Gründen ist in Anhang 4-D dargestellt.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-22: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

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])**

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 Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Es wurde keine RCT für indirekte Vergleiche identifiziert.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-24: 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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-25: 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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-27: 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>	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

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 4-28: 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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

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 4-29: 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 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

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.***

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

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*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

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 4-31: 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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

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.***

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

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.

Entfällt, da keine weiteren Unterlagen herangezogen werden.

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.

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie[15] mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin)

Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff

Die für die Dreifachtherapie vorliegende Studie 1245.23/1245.31 ist eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie mit parallelen Studienarmen und ent-

[15] Die wörtliche Formulierung in der Fachinformation lautet: „In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin (…)“.Die Therapie mit ≥4 OAD/Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) betrifft nur <0,1% der T2DM-Patienten in Deutschland (Modul 3C, Tab. 3-C), diese werden daher im Folgenden der „Dreifachtherapie“ zugerechnet.

spricht somit der Evidenzstufe Ib. Das verblindete Studiendesign erlaubte einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse auf Studienebene sind nicht relevant verzerrt. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, so dass die Ergebnisse als valide anzusehen sind.

Die Studie 1245.23/1245.31 vergleicht Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff mit Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff über 24 bzw. 76 Wochen. Ein direkter Vergleich von Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff mit der ZVT Humaninsulin+Metformin ist über diese Studie nicht möglich. Ein theoretisch möglicher indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff ist ebenfalls nicht durchführbar, da durch eine systematische Literaturrecherche nach Studien zu Insulin+Metformin keine passende Studie identifiziert werden konnte. Deshalb kann der Zusatznutzen von Empagliflozin in der Dreifachtherapie nicht entsprechend den Vorgaben nachgewiesen werden.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

1. Kombination von Empagliflozin mit Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff)

Die Studie 1245.33 ist eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie und entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Das verblindete Studiendesign erlaubte einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den Behandlungsgruppen. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind die Ergebnisse auf Studienebene nicht relevant verzerrt. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, so dass die Ergebnisse als valide anzusehen sind.

Die Studie 1245.33 untersuchte Empagliflozin in Kombination mit Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) im Vergleich zu Placebo+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff). Die Darstellung des für die Fragestellung relevanten direkten Vergleichs von Empagliflozin+Insulin gegenüber der ZVT Insulin+Metformin (+Placebo) wäre also theoretisch mit dieser Studie möglich. Nach zweiwöchiger Run-in-Phase sollte in der ersten Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung unverändert fortgeführt werden. Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste aber gemäß G-BA die Kombination mit Empagliflozin mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (G-BA 2013c). Dies war erst in der zweiten Phase der Studie möglich. Da die Patienten nach Beendigung der ersten Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die zweite Phase der Studien (zusätzliche Gabe von Empagliflozin in einem Interventionsarm) aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (G-BA 2013c).

Aus diesem Grund kann der Zusatznutzen nicht entsprechend der Vorgaben nachgewiesen werden.

2. Kombination von Empagliflozin mit MDI-Insulin (±Metformin)

Die Studie 1245.49 ist eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie und entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Das verblindete Studiendesign erlaubte einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den Behandlungsgruppen. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind die Ergebnisse auf Studienebene nicht relevant verzerrt. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, so dass die Ergebnisse als valide anzusehen sind.

Die Studie 1245.49 untersuchte Empagliflozin in Kombination mit MDI-Insulin (±Metformin) im Vergleich zu Placebo+MDI-Insulin (±Metformin). Die Darstellung des für die Fragestellung relevanten direkten Vergleichs von Empagliflozin+Insulin gegenüber der ZVT Insulin+Metformin (+Placebo) wäre also theoretisch mit dieser Studie möglich. Nach zweiwöchiger Run-in-Phase sollte in der ersten Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung unverändert fortgeführt werden. Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste aber gemäß G-BA die Kombination mit Empagliflozin mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (G-BA 2013c). Dies war in der zweiten Phase der Studie erlaubt. Da die Patienten nach Beendigung der ersten Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die zweite Phase der Studien (zusätzliche Gabe von Empagliflozin in einem Interventionsarm) aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (G-BA 2013c). Aus diesem Grund kann der Zusatznutzen nicht entsprechend der Vorgaben nachgewiesen werden.

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.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde folgende Kategorisierung verwendet (G-BA 2014):

> *„Für Arzneimittel nach Absatz 3 sind das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt zu quantifizieren:“*

1. Erheblicher Zusatznutzen: *„Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.“* Ein erheblicher Zusatznutzen kann damit Endpunkten, wie z. B. schweren Hypoglykämien, symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl), SUE sowie kardiovaskulären Ereignissen (MACE-4), zugerechnet werden.

2. Beträchtlicher Zusatznutzen: *„Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.“* Als solche werden bestätigte Hypoglykämien sowie bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende und symptomatische (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl) Hypoglykämien betrachtet.

3. Geringer Zusatznutzen: „*Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.*“ Ein geringer Zusatznutzen kann beispielhaft für Endpunkte, wie die HbA1c-Veränderung, Auftreten von UE, Studienabbruch aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen), Blutdruckänderung oder Gewichtsveränderung angenommen werden.

4. Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen: „*Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.*“

5. Kein Zusatznutzen: „*Es ist kein Zusatznutzen belegt.*“

6. Geringerer Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels: „*Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.* (G-BA 2014)“

Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext

Fragestellung C1 (Dreifachtherapie[16] mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin)

Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff

Für die betrachtete Fragestellung in der Dreifachtherapie wurde der Nutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff nachgewiesen. Es zeigte sich eine signifikante Senkung des Blutzuckers, des Körpergewichts und des SBP durch Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff bei vergleichbarem Sicherheitsprofil wie unter Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff. Unter Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff in der Dreifachtherapie waren symptomatische Hypoglykämien häufiger. Schwere Hypoglykämien traten unter einer Behandlung mit Empagliflozin nicht auf.

Aufgrund eines Mangels an vergleichbaren wissenschaftlichen Daten konnte für die Dreifachtherapie kein direkter oder indirekter Vergleich gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens durchgeführt werden. Der Nutzen von Empagliflozin in der Dreifachtherapie wurde bereits mit der Zulassungsstudie 1245.23/1245.31 nachgewiesen. Bei Patienten,

[16] Die wörtliche Formulierung in der Fachinformation lautet: „In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin (…)“.Die Therapie mit ≥4 OAD/Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) betrifft nur <0,1% der T2DM-Patienten in Deutschland (Modul 3C, Tab. 3-C), diese werden daher im Folgenden der „Dreifachtherapie“ zugerechnet.

für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen sowie eine Reduktion des Körpergewichts und Blutdrucks anzustreben sind, stellt Empagliflozin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar.

Fragestellung C2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Ein für den Nachweis des Zusatznutzens notwendiger Vergleich von Empagliflozin+ Insulin gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist theoretisch möglich auf Basis der Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49, bei denen gemäß EMA-Vorgaben zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Empagliflozin die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde. Eine Anpassung der Insulindosierung war erst in der zweiten Studienphase erlaubt, wohingegen der G-BA bereits in dieser anfänglichen Studienphase eine Dosisanpassung fordert (G-BA 2013c). Da bei den Studien 1245.33 und 1245.49 nach den ersten 18 Wochen keine erneute Randomisierung der Patienten stattfand, ist es aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen nicht möglich, die beiden Teile der zwei Studien, in denen die Insulindosierung angepasst werden konnte, isoliert zu betrachten. Dies führt dazu, dass unter Berücksichtigung der Kriterien des G-BA kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Der medizinische Nutzen von Empagliflozin in der Kombinationstherapie mit Insulin wurde mit den Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49 nachgewiesen. In beiden Studien wird mit Empagliflozin eine signifikante Senkung des Blutzuckers ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko, des Körpergewichts und des SBP erreicht. Abgesehen von einer erhöhten Zahl an Genitalinfektionen wies Empagliflozin ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil auf. Empagliflozin ist besonders geeignet für die Kombination mit Insulin bei Patienten mit Übergewicht und Bluthochdruck und ermöglicht zudem eine Reduktion der Insulingabe.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen zwei blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Kein Zusatznutzen belegt
Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Insulin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Kein Zusatznutzen belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Da keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich in der Indikation C1 identifiziert werden konnten, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Es wurde keine nicht randomisierte Studie oder weitere Untersuchung vorgelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) 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 2006[20]) 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)

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

In dieser Bewertung werden der HbA1c-Wert, Gewichtsveränderung sowie Blutdruckänderungen als Surrogatendpunkte berücksichtigt. Boehringer Ingelheim erachtet die genannten Endpunkte als direkt patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

HbA1c

Im vorliegenden Dossier wird der HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt verwendet. Das IQWiG bezeichnet die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes aus drei Gründen als relevant (IQWiG 2007):

- Als Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie
- Als Hinweis, jedoch nicht als Nachweis einer langfristigen Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden
- Zur Interpretation der Hypoglykämien.

Aus den oben genannten Gründen wird der HbA1c-Wert als valider Surrogatendpunkt gesehen und lässt Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen zu.

Gewichtsveränderung

Im vorliegenden Dossier wird Gewichtsveränderung in seiner Funktion als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt. Eine Gewichtsreduktion hat einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, die patientenrelevante Endpunkte darstellen (BÄK et al. 2013). Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) und die Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfehlen eine Gewichtsreduktion bei Patientinnen und Patienten mit T2DM und Adipositas, da diese mit einer Verbesserung des T2DM und einer Verbesserung oder Risikoverminderung für Komorbiditäten wie beispielsweise koronare Herzkrankheit, Osteoarthrose oder erhöhtem Blutdruck assoziiert sein kann (BÄK et al. 2013; Matthaei et al. 2009). In der NVL wird eine Gewichtsreduktion um ca. 5 % bei einem BMI von 27–35 kg/m² bzw. um ca. 10 % bei einem BMI von >35 kg/m² als Therapieziel angegeben, um das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu reduzieren (BÄK et al. 2013).

Übergewicht birgt eine Reihe von weiteren Risiken: In zahlreichen Publikationen wurde die Assoziation von Übergewicht und Insulinresistenz (ausgedrückt in Plasma Proinsulin:Insulin-Verhältnis; Homeostasis Model Assessment der Insulinresistenz)

beschrieben. Insulinresistenz gilt als eigenständiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen und ist darüber hinaus eng mit anderen, das kardiovaskuläre Risiko erhöhenden Faktoren assoziiert, z. B. Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion, Gerinnungsstörungen und inflammatorische Aktivierung (Calle et al. 1999; DeFronzo 2010; Hu et al. 2004; Marx 2003; Wilson et al. 2002; Yan et al. 2006). Außerdem ist viszerales Fett, bedingt durch Übergewicht, ein metabolisch aktives Organ, das in Zusammenhang mit der Insulinsensitivität steht und sowohl bei Entzündungsprozessen, endothelialer Dysfunktion, Bluthochdruck als auch Arteriosklerose eine Rolle spielt. Möglicherweise führt das viszerale Fett durch seine metabolische Aktivität zu einer Überaktivierung des sympathischen Nervensystems und trägt dadurch zur Entstehung eines Bluthochdrucks bei (Duvnjak et al. 2008).

Aus diesen Gründen handelt es sich bei Gewichtsveränderung um einen validen patientenrelevanten Surrogatendpunkt.

Blutdruckänderung

Zu den zentralen patientenrelevanten Endpunkten zählen Gesamtmortalität sowie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. In den Jahren 2010 bis 2015 führte Boehringer Ingelheim die EMPA-REG OUTCOME®-Studie zur kardiovaskulären Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Empagliflozin durch. Es konnte gezeigt werden, dass Empagliflozin im Vergleich zu Placebo als add-on zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Gesamtsterblichkeit, des Risikos für kardiovaskulären Tod und des Risikos für Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz bewirkt (Zinman et al. 2015). Die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME®-Studie werden aufgrund der besonderen Bedeutung in dem separaten Modul 4D dargestellt.

Als einer der größten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wird hoher Blutdruck angesehen. Eine Senkung des Blutdrucks kann die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren (Hagen et al. 2011). Als Standardzielwerte für den Blutdruck gelten allgemein Werte von SBP <140 und DBP <90 mmHg (DHL 2011). Bei Typ-2-Diabetikern wirkt sich eine Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die niedriger als die Standardzielwerte sind, positiv auf den patientenrelevanten Endpunkt Schlaganfall (tödlich und/oder nicht-tödlich) aus (IQWiG 2013a). Wird der Blutdruck auf DBP-Zielwerte <75 bis 80 mmHg gesenkt, reduziert sich das Risiko der Gesamtmortalität. Die NVL empfiehlt als Therapieziel einen Blutdruck von SBP/DBP <140/80 mmHg (BÄK et al. 2013). Die gemeinsame Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2013 empfiehlt für Typ-2-Diabetiker eine blutdrucksenkende Behandlung bei einem SBP ≥140 mmHg mit einem Therapieziel für SBP <140 und DBP <85 mmHg (Mancia et al. 2013). In den Studien, die im vorliegenden Dossier herangezogen wurden, wurde für die Blutdrucksenkung a priori ein Zielwert von SBP/DBP <130/<80 mmHg für die Responder-Analyse aufgrund der damaligen Zielvorgaben gewählt.

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)

Tabelle 4-33: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Verfügbare Quellen		
Studie	**Studienbericht**	**Registereintrag**	**Publikationen**
1245.23	(Boehringer Ingelheim 2012)	(Clinicaltrials.gov 2010, 2014b; EU-CTR 2012b; Pharmnet.Bund 2011; WHO ICTRP 2012, 2015)	(Häring et al. 2013)
1245.31	(Boehringer Ingelheim 2014)	(Clinicaltrials.gov 2014d; EU-CTR 2013a; Pharmnet.Bund 2013a; WHO ICTRP 2013b)	(Häring et al. 2015)
1245.33	(Boehringer Ingelheim 2013a)	(Clinicaltrials.gov 2014a; EU-CTR 2012a; WHO ICTRP 2013a)	(Rosenstock et al. 2015)
1245.49	(Boehringer Ingelheim 2013b)	(Clinicaltrials.gov 2014c; EU-CTR 2013b; Pharmnet.Bund 2013b; WHO ICTRP 2013c)	(Rosenstock et al. 2014)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. AstraZeneca 2015. *Fachinformation Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten*: *April 2015*. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de/, abgerufen am: 23.11.2015.
2. BÄK, KBV und AWMF 2013. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung*: *Version 4*. Verfügbar unter: http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf, abgerufen am: 21.07.2015.
3. Boehringer Ingelheim 2012. *Studienbericht Studie 1245.23* Document number: U12-1518-01. *Data on file*.
4. Boehringer Ingelheim 2013a. *Studienbericht Studie 1245.33* Document number: U12-3817-01. *Data on file*.
5. Boehringer Ingelheim 2013b. *Studienbericht Studie 1245.49* Document number: U13-2122-01. *Data on file*.
6. Boehringer Ingelheim 2014. *Studienbericht Studie 1245.31* Document number: c02155992-02. *Data on file*.

7. Calle E. E., Thun M. J., Petrelli J. M., Rodriguez T. C. und Heath C. W., JR 1999. *Body-Mass Index And Mortality In A Prospective cohort Of U.S. Adults.* The New England Journal of Medicine 341 (15), S. 1097–1105.
8. Clinicaltrials.gov 2010. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea*: *99050; NCT01257334*. *1245.23*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01257334?term=99050&rank=1, abgerufen am: 16.12.2015.
9. Clinicaltrials.gov 2014a. *Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes - Full Text View - ClinicalTrials.gov*: *1245.33; NCT01011868*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01011868?term=1245.33&rank=1, abgerufen am: 16.12.2015.
10. Clinicaltrials.gov 2014b. *Efficacy and Safety Study With Empagliflozin (BI 10773) vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonylurea Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*: *1245.23; NCT01159600*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01159600?term=1245.23&rank=1, abgerufen am: 16.12.2015.
11. Clinicaltrials.gov 2014c. *Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - Full Text View - ClinicalTrials.gov*: *1245.49; NCT01306214*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01306214?term=1245.49&rank=1, abgerufen am: 16.12.2015.
12. Clinicaltrials.gov 2014d. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*: *1245.31; NCT01289990*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990?term=1245.31&rank=1, abgerufen am: 16.12.2015.
13. DDG 2012. *Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft zu Leitsubstanzquoten für die Verordnung von Antidiabetika*. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2012_03_30_DDG-StellungnahmeLeitsubstanzen_f.pdf, abgerufen am: 10.06.2014.
14. DeFronzo R. A. 2010. *Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis*: *the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009.* Diabetologia 53 (7), S. 1270–1287.
15. DHL 2011. *Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie*: *Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention*. Verfügbar unter: http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
16. Duvnjak L., Bulum T. und Metelko Z. 2008. *Hypertension and the metabolic syndrome.* Diabetologia Croatica 2008 (37-4), S. 83–89.
17. EMA 2010a. *European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim*: *Press release*. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf, abgerufen am: 21.10.2015.

18. EMA 2010b. *Questions and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim)*: *Outcome of a procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/09/WC500097003.pdf, abgerufen am: 21.10.2015.
19. EMA 2012. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf, abgerufen am: 21.05.2014.
20. EMA 2015. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jardiance*: *Dezember 2015*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf, abgerufen am: 15.12.2015.
21. EU Commission 2015. *Community list of not active medicinal products for human use*: *Health and Consumers Directorate General - Pharmaceuticals*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/xregister.htm.txt, abgerufen am: 21.10.2015.
22. EU-CTR 2012a. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control*: *1245.33; 2009-013668-38*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013668-38, abgerufen am: 16.12.2015.
23. EU-CTR 2012b. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016258-41, abgerufen am: 16.12.2015.
24. EU-CTR 2013a. *A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (incl. 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different back-ground therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.* : *1245.31; Eudra-CT2010-022718-17*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17, abgerufen am: 16.12.2015.
25. EU-CTR 2013b. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulin regimen alone or with metformin*: *1245.49; 2010-*

019968-37. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019968-37/DE, abgerufen am: 16.12.2015.

26. G-BA 2010. *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)*: *Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
27. G-BA 2013a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV* Beratungsanforderung 2013-B-014 Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Data on file*.
28. G-BA 2013b. *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 - Dapagliflozin*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
29. G-BA 2013c. *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 - Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
30. G-BA 2014. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/, abgerufen am: 23.04.2015.
31. Hagen B., Altenhofen L., Groos S., Kretschmann J. und Weber A. 2011. *Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein.* Echo VERLAGSGRUPPE GmbH, Köln, S. 37-57.
32. Häring H.-U., Merker L., Christiansen A. V. et al. 2015. *Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Research and Clinical Practice 110 (1), S. 82–90.
33. Häring H.-U., Merker L., Seewaldt-Becker E. et al. 2013. *Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes: a 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* Diabetes Care 36 (11), S. 3396–3404.
34. Hu F. B., Willett W. C., Li T., Stampfer M. J., Colditz G. A. und Manson J. E. 2004. *Adiposity as Compared with Physical Activity in Predicting Mortality among Women.* The New England Journal of Medicine 351 (26), S. 2694–2703.
35. IMS Health 2014. *IMS® Disease Analyzer* Metformin-Kontraindikationen, -Unverträglichkeit und –Unwirksamkeit. *Data on file*.
36. IQWiG 2007. *Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

37. IQWiG 2008. *Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
38. IQWiG 2009a. *A05-03-Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, abgerufen am: 21.05.2014.
39. IQWiG 2009b. *Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
40. IQWiG 2013a. *A05-10 - Rapid report: Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Diabetikern*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-10_Kurzfassung_RR_Version_1-1_Blutdrucksenkung_in_den_unteren_normotonen_Bereich_bei_Diabetikern.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
41. IQWiG 2013b. *Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.google.co.uk/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0CEwQFjAD&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2FA12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf&ei=VBR-U7WcPOyX0AWN5YCAAg&usg=AFQjCNEAQWDC36xseMnb41ySovOEKhs-jQ&sig2=C18Rvxbz7kDOQjCa_qMPkA&bvm=bv.67229260,d.d2k, abgerufen am: 05.06.2014.
42. IQWiG 2015. *Allgemeine Methoden*: *Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 23.04.2015.
43. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension*. *The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* European Heart Journal 34 (28), S. 1–72.
44. Marx N. 2003. *Kardiovaskuläres Risiko bei Insulinresistenz*: *Was leisten Glitazone?* Cardiovascular Diabetology 3 (6), S. 40–44.
45. Matthaei S., Gallwitz B., Joost H. G., Kloos C., Schernthaner G. und Thienel F. 2009. *Diabetes mellitus Typ2 –Therapie mit oralen Antidiabetika.* Diabetologie 4 (2), S. R17-R32.
46. Merck 2014. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten*: *Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
47. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration*: *updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* British Medical Journal 2010 (340), S. c869.
48. MSD Sharp & Dohme 2015. *Fachinformation Januvia® 25/50/100mg Filmtabletten*: *Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.

49. Novo Nordisk 2014. *Fachinformation Actraphane® 30 Penfill®/ 50 Penfill®/ 30 InnoLet®/ FlexPen®, 100 I.E./ml Injektionssuspension*: *Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
50. Pharmnet.Bund 2011. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41*. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.
51. Pharmnet.Bund 2013a. *A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (incl. 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different back-ground therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23: 2010-022718-17*: *1245.31; 2010-022718-17*. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.
52. Pharmnet.Bund 2013b. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mgadministered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulinregimen alone or with metformin.*: *1245.49; 2010-019968-37*. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 18.12.2015.
53. Rosenstock J., Jelaska A., Frappin G. et al. 2014. *Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes.* Diabetes Care 37 (7), S. 1815–1823.
54. Rosenstock J., Jelaska A., Wang F. et al. 2013. *Empagliflozin as Add On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM).* Canadian Journal of Diabetes 37 (Suppl 4), S. 32.
55. Rosenstock J., Jelaska A., Zeller C., Kim G., Broedl U. und Woerle H. J. 2015. *Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Diabetes, obesity & metabolism 17 (10), S. 936–948.
56. Sanofi 2013. *Fachinformation Amaryl® 1 mg/ 2mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6mg Tabletten*: *Oktober 2013*. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de/suche/fi/007730, abgerufen am: 23.11.2015.
57. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement*: *Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials.* Annals of Internal Medicine 152 (11), S. 726–732.
58. Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.) 2015. *Arzneiverordnungs-Report 2015.* Springer, Berlin Heidelberg.
59. STADApharm 2014. *Fachinformation Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten*: *Oktober 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.

60. WHO ICTRP 2012. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41-DE*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016258-41-DE, abgerufen am: 16.12.2015.
61. WHO ICTRP 2013a. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control*: *1245.33; 2009-013668-38*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013668-38-IE, abgerufen am: 16.12.2015.
62. WHO ICTRP 2013b. *A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (incl. 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different back-ground therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23. - C_SCADE 6*: *1245.31; EUCTR2010-022718-17-DE*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE, abgerufen am: 16.12.2015.
63. WHO ICTRP 2013c. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulin regimen alone or with metformin*: *1245.49; 2010-019968-37*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019968-37-FI, abgerufen am: 16.12.2015.
64. WHO ICTRP 2015. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea*: *99050; NCT01257334*. *1245.23*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257334, abgerufen am: 16.12.2015.
65. Wilson P. W. F., D'Agostino R. B., Sullivan L., Parise H. und Kannel W. B. 2002. *Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk*: *the Framingham Experience.* Archives of Internal Medicine 162 (16), S. 1867–1872.
66. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.

67. Yan L. L., Daviglus M. L., Liu K. et al. 2006. *Midlife Body Mass Index and Hospitalization and Mortality in Older Age.* Journal of the American Medical Association 295 (2), S. 190–198.
68. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. 2015. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*: *Epub ahead of print*. Verfügbar unter: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720#t=article, abgerufen am: 27.10.2015.

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[21]] – 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

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-34: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1988 bis 2015 Woche 49	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	606940
2	exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	165358
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	812870
4	1 or 2 or 3	816021
5	exp Empagliflozin/	494
6	Empagliflozin.af.	516
7	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	82
8	864070−44−0.rn.	327
9	5 or 6 or 7 or 8	544
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1170574
11	4 and 9 and 10	277
12	remove duplicates from 11	267

Tabelle 4-35: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	346939
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	98135
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	602326
4	1 or 2 or 3	603693
5	Empagliflozin.af.	184
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	7
7	864070−44−0.rn.	0
8	5 or 6 or 7	186
9	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	697510
10	4 and 8 and 9	73
11	remove duplicates from 10	70

Tabelle 4-36: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1991 bis November 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	14536
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	8026
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	50312
4	1 or 2 or 3	50347
5	Empagliflozin.af.	104
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	8
7	5 or 6	105
8	4 and 7	97
9	remove duplicates from 8	94

Tabelle 4-37: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	Cochrane Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.12.2015	
Zeitsegment	2005 bis November 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	4641
2	Empagliflozin.af.	0
3	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	0
4	2 or 3	0
5	1 and 4	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-38: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1988 bis 2015 Woche 49	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	606940
2	exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	165358
3	(T2D or T2DM or NIDDM or (diabet* or dm)).af.	812870
4	1 or 2 or 3	816021
5	exp human insulin/	4190
6	exp isophane insulin/	5869
7	((huma?n or regular or basal) adj6 insulin*).ab,ti,ot.	22815
8	(humulin or huminsulin or actraphan? or actrapid? or Berlinsulin or insuman or insulin b?braun or protophan?).af.	3568
9	((nph or neutral protamin* hagedorn or isophan* or zinc? or globin? Or protamin*zin?) adj6 insulin*).ab,ti,ot.	2553
10	(11061−68−0).rn.	3495
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	30614
12	exp metformin/	39753
13	metformin*.af.	41428
14	(657−24−9 or 1115−70−4).rn.	33591
15	12 or 13 or 14	41428
16	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1170574
17	4 and 11 and 15 and 16	823
18	(addresses or bibliografy or biografy or case reports or clinical conference or comment or conference abstract or conference paper or congresses or consensus development conference nih or consensus development conference or dictionary or directory or editorial or festschrift or historical article or interview or lectures or legal cases or legislation or letter or newspaper article or patient education handout or note or periodical index or review of reported cases or technical report).pt.	4683487
19	17 not 18	623
20	exp animal/	16803246

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1988 bis 2015 Woche 49	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
21	animal experiment.sh.	1390889
22	20 or 21	16864355
23	exp human/	13803009
24	22 not 23	3061346
25	19 not 24	620
26	remove duplicates from 25	610

Tabelle 4-39: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	346939
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	98135
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	602326
4	1 or 2 or 3	603693
5	exp insulin/	166626
6	exp insulin, isophane/	860
7	((huma?n or regular or basal) adj6 insulin*).ab,ti,ot.	21222
8	(humulin or huminsulin or actraphan? or actrapid? or Berlinsulin or insuman or insulin b?braun or protophan?).af.	334
9	((nph or neutral protamin* hagedorn or isophan* or zinc? or globin? Or protamin*zin?) adj6 insulin*).ab,ti,ot.	2378
10	(11061-68-0).rn.	0
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	174226
12	exp metformin/	8696
13	metformin*.af.	13477
14	(657-24-9 or 1115-70-4).rn.	0
15	12 or 13 or 14	13477
16	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	697510
17	4 and 11 and 15 and 16	732

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
18	(addresses or bibliografy or biografy or case reports or clinical conference or comment or conference abstract or conference paper or congresses or consensus development conference nih or consensus development conference or dictionary or directory or editorial or festschrift or historical article or interview or lectures or legal cases or legislation or letter or newspaper article or patient education handout or note or periodical index or review of reported cases or technical report).pt.	3592577
19	17 not 18	715
20	exp animals/	18760612
21	exp humans/	14599060
22	20 not 21	4161552
23	19 not 22	711
24	remove duplicates from 23	676

Tabelle 4-40: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1991 bis November 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	14536
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	8026
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	50312
4	1 or 2 or 3	50347
5	exp insulin /	8345
6	exp insulin, isophane/	258
7	((huma?n or regular or basal) adj6 insulin*).ab,ti,ot.	2454
8	(humulin or huminsulin or actraphan? or actrapid? or Berlinsulin or insuman or insulin b?braun or protophan?).af.	112
9	((nph or neutral protamin* hagedorn or isophan* or zinc? or globin? Or protamin*zin?) adj6 insulin*).ab,ti,ot.	538
10	(11061-68-0).rn.	0
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	9723
12	exp metformin/	1445
13	metformin*.af.	3634
14	(657-24-9 or 1115-70-4).rn.	0
15	12or 13 or 14	3634
16	4 and 11 and 15	679
17	remove duplicates from 16	672

Tabelle 4-41: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	Cochrane Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.12.2015	
Zeitsegment	2005 bis November 2014	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	4641
2	((huma?n or regular or basal) adj6 insulin*).ab,ti,ot.	6
3	(humulin or huminsulin or actraphan? or actrapid? or Berlinsulin or insuman or insulin b?braun or protophan?).af.	5
4	((nph or neutral protamin* hagedorn or isophan* or zinc? or globin? Or protamin*zin?) adj6 insulin*).ab,ti,ot.	5
5	2 or 3 or 4	14
6	metformin*.af.	138
7	1 and 5 and 6	7
8	remove duplicates from 7	7

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. ClinicalTrials.gov*), 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

Tabelle 4-42: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Datenbank	ClinicalTrials.gov
Homepage	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie	Diabetes [Conditions] AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773) [Interventions]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	39

Tabelle 4-43: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU Clinical Trials Register

Datenbank	EU Clinical Trials Register
Homepage	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie	("Empagliflozin" OR "BI 10773" OR "BI10773" OR "BI-10773") AND Diabetes
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	25

Tabelle 4-44: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Datenbank	PharmNet.Bund
Homepage	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie	?Empagliflozin? [Active substance] ODER ?BI 10773? [Active substance] ODER ?Empagliflozin? [Title] ODER ?BI 10773? [Title] ODER ?Empagliflozin? [Product name/code] ODER ?BI 10773? [Product name/code] ODER ?Empagliflozin? [Textfelder] ODER ?BI 10773? [Textfelder]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	18.12.2015
Treffer	16

Tabelle 4-45: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Datenbank	WHO ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773) [Intervention]
Filter	ALL [Recruitment status]
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	194 Treffer für 51 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-46: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov

Datenbank	ClinicalTrials.gov
Homepage	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie	Diabetes [Conditions] AND insulin AND metformin [Interventions]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	251

Tabelle 4-47: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP

Datenbank	WHO ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND insulin AND metformin [Intervention]
Filter	ALL [Recruitment status]
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	123 Treffer für 76 Studien

Tabelle 4-48: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU Clinical Trials Register

Datenbank	EU Clinical Trials Register
Homepage	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie	Diabetes AND insulin AND metformin
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	501

Tabelle 4-49: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund

Datenbank	PharmNet.Bund
Homepage	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie	?insulin? [Textfelder] UND metformin? [Textfelder] (117) ?insulin? [Title] UND metformin? [Title] (31) ?insulin? [active substance] UND metformin? [active substance] (9) ?insulin? [product name/code] UND metformin? [product name/code] (4)
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	18.12.2015
Treffer	161 Treffer zu 119 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Es wurden sechs Dokumente im Volltext gesichtet, von denen vier als relevant befunden wurden. Zwei Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen und sind im Folgenden mit dem Ausschlussgrund aufgeführt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

1. Lewin A.J und Frias J.P. 2015. *Empagliflozin added to metformin and sulfonylurea therapy in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes mellitus.* Expert Opinion on Pharmacotherapy 16 (5), S. 781–784.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

2. Rosenstock J., Jelaska A., Kim G., Brödl U.C., Wörle H.J. 2014. *Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in patients with Type 2 diabetes: A phase III, randomised, double-blind trial (EMPA-REG BASAL™).* Diabetic medicine 31 (Supplement 1), S. 64.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin am 09.12.2015 und 10.12.2015 ergab 1.965 Treffer. Nach Ausschluss von 729 Duplikaten wurden 1.236 Treffer gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen, so dass keine Publikationen im Volltext gesichtet wurden.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 131 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studien 1245.23, 1245.31, 1245.33 und 1245.49 (Abschnitt 4.3.1.1.3) ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Studien 1245.23, 1245.31, 1245.33 und 1245.49 konnten in 17 Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 114 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinicaltrials.gov 2014. 12 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01370005 / 2011-000347-25. Studiennummer des Sponsors: 1245.48. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370005, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

2. Clinicaltrials.gov 2014. 12 Weeks Treatment With 3 Different Doses of BI 10773 in Type 2 Diabetic Patients: NCT00789035 / EudraCT No 2008-000640-14. Studiennummer des Sponsors: 1245.9. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789035, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

3. Clinicaltrials.gov 2014. 4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM): NCT00885118. Studiennummer des Sponsors: 1245.15. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885118, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

4. Clinicaltrials.gov 2014. A Study to Determine Acute (After First Dose) and Chronic (After 28 Days) Effects of Empagliflozin (BI 10773) on Pre and Postprandial

Glucose Homeostasis in Patients With Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus and Healthy Subjects: NCT01248364 / 2010-018708-99. Studiennummer des Sponsors: 1245.39. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248364, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

5. Clinicaltrials.gov 2014. BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT00749190 / EudraCT 2008-000641-54. Studiennummer des Sponsors: 1245.10. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

6. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment: NCT01164501 / 2009-016179-31. Studiennummer des Sponsors: 1245.36. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164501, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

7. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Type 2 Diabetes Patients on a Background of Pioglitazone Alone or With Metformin: NCT01210001 / 2009-016154-40. Studiennummer des Sponsors: 1245.19. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01210001, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

8. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01177813 / 2009-016243-20. Studiennummer des Sponsors: 1245.20. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

9. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01984606 / 2013-000060-29. Studiennummer des Sponsors: 1245.22. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie zurückgezogen.

10. Clinicaltrials.gov 2014. Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01368081. Studiennummer des Sponsors: 1245.52. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368081, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

11. Clinicaltrials.gov 2014. Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01193218. Studiennummer des Sponsors: 1245.38. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193218, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

12. Clinicaltrials.gov 2014. Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension: NCT00881530 / 2008-007938-21. Studiennummer des Sponsors: 1245.24. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

13. Clinicaltrials.gov 2014. Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01947855. Studiennummer des Sponsors: 1245.35. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947855, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

14. Clinicaltrials.gov 2014. Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration: NCT01392560. Studiennummer des Sponsors: 1245.46. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392560, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

15. Clinicaltrials.gov 2014. Safety and Efficacy Study of Empagliflozin and Metformin for 24 Weeks in Treatment Naive Patients With Type 2 Diabetes: NCT01719003 / 2010-021375-92. Studiennummer des Sponsors: 1276.1. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719003, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

16. Clinicaltrials.gov 2015. 24 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Black/African American Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

and Hypertension: NCT02182830. Studiennummer des Sponsors: 1245.29. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182830, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

17. Clinicaltrials.gov 2015. A 16 Weeks Study on Efficacy and Safety of Two Doses of Empagliflozin (BI 10773) (Once Daily Versus Twice Daily) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Preexisting Metformin Therapy: NCT01649297 / 2012-000905-53. Studiennummer des Sponsors: 1276.10. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649297, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

18. Clinicaltrials.gov 2015. BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME): NCT01131676 / 2009-016178-33. Studiennummer des Sponsors: 1245.25. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131676, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

19. Clinicaltrials.gov 2015. Double Blind Placebo Study of JARDIANCE(r) (Empagliflozin) in Prehypertensives Type II Diabetics: NCT01001962. Studiennummer des Sponsors: PREHYPERTENSION. Aristotle University Of Thessaloniki (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001962, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

20. Clinicaltrials.gov 2015. Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls: NCT01867307. Studiennummer des Sponsors: 1245.66. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867307, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

21. Clinicaltrials.gov 2015. Effect of Empagliflozin on Macrovascular and Microvascular Circulation and on Endothelium Function: NCT02471963. Studiennummer des Sponsors: CRC2014EMPA. University of Erlangen-Nürnberg Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471963, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

22. Clinicaltrials.gov 2015. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology: NCT02401880. Studiennummer des Sponsors: EMLIN-001. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401880, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

23. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naïve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients: NCT01422876 / 2011-000383-10. Studiennummer des Sponsors: 1275.1. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

24. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01167881 / 2009-016244-39. Studiennummer des Sponsors: 1245.28. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167881, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

25. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety Study of Empagliflozin as add-on to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02589639. Studiennummer des Sponsors: 1245.107. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589639, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

26. Clinicaltrials.gov 2015. Empagliflozin Add on to Linagliptin Study in Japanese Patient With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02453555. Studiennummer des Sponsors: 1275.19. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453555, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

27. Clinicaltrials.gov 2015. Empagliflozin add-on to Insulin in Type 1 Diabetes Mellitus Over 28 Days: NCT01969747 / 2011-004354-25. Studiennummer des Sponsors: 1245.78. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969747, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

28. Clinicaltrials.gov 2015. Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy in Type 1 Diabetes Over 52 Weeks (EASE-2): NCT02414958 / 2014-001922-14. Studiennummer des Sponsors: 1245.69. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414958, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

29. Clinicaltrials.gov 2015. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy Over 26 Weeks in Patients With T1DM (EASE-3): NCT02580591 / 2014-005256-26. Studiennummer des Sponsors: 1245.72. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580591, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

30. Clinicaltrials.gov 2015. Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Background Metformin in Patient With Type 2 Diabetes: NCT01778049 / 2012-002271-34. Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

31. Clinicaltrials.gov 2015. Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02489968. Studiennummer des Sponsors: 1275.13. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489968, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

32. Clinicaltrials.gov 2015. Long-term Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add on to GLP-1 RA: NCT02589626. Studiennummer des Sponsors: 1245.106. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589626, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

33. Clinicaltrials.gov 2015. Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: NCT02528019. Studiennummer des Sponsors: Anti-athero. Kurume University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019, abgerufen am:

16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

34. Clinicaltrials.gov 2015. Safety and Efficacy of the Combination of Empagliflozin and Linagliptin Compared to Linagliptin Alone Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01734785 / 2012-002270-31. Studiennummer des Sponsors: 1275.9. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

35. EU-Clinical Trials Register 2009. A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind t.: 2008-000641-54. Studiennummer des Sponsors: 1245.10. Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

36. EU-Clinical Trials Register 2010. A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 dia.: 2009-016244-39. Studiennummer des Sponsors: 1245.28. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016244-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

37. EU-Clinical Trials Register 2010. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 d.: 2009-016243-20. Studiennummer des Sponsors: 1245.20. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

38. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in .: 2009-016178-33. Studiennummer des Sponsors: 1245.25. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016178-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

39. EU-Clinical Trials Register 2010. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the.: 2009-016179-31. Studiennummer des Sponsors: 1245.36. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

40. EU-Clinical Trials Register 2010. An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor .: 2010-018708-99. Studiennummer des Sponsors: 1245.39. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018708-99, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

41. EU-Clinical Trials Register 2011. A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients: 2008-007938-21. Studiennummer des Sponsors: 1245.24. Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

42. EU-Clinical Trials Register 2012. A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual c.: 2010-021375-92. Studiennummer des Sponsors: 1276.1. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021375-92, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

43. EU-Clinical Trials Register 2012. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients.: 2011-000347-25. Studiennummer des Sponsors: 1245.48. Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000347-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

44. EU-Clinical Trials Register 2012. A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 24 week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg and 25 mg compared to placebo, all administered as oral fixed .: 2012-002270-31. Studiennummer des Sponsors: 1275.9. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002270-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

45. EU-Clinical Trials Register 2012. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mell.: 2009-016154-40. Studiennummer des Sponsors: 1245.19. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016154-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

46. EU-Clinical Trials Register 2013. A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/BI 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/BI 10773 10 .: 2011-000383-10. Studiennummer des Sponsors: 1275.1. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000383-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

47. EU-Clinical Trials Register 2013. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 w.: 2012-000905-53. Studiennummer des Sponsors: 1276.10. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000905-53, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

48. EU-Clinical Trials Register 2014. A 28-day randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10.: 2011-004354-25. Studiennummer des Sponsors: 1245.78. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004354-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

49. EU-Clinical Trials Register 2015. A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, .: 2008-000640-14. Studiennummer des Sponsors: 1245.9. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000640-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

50. EU-Clinical Trials Register 2015. A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 2.: 2014-005256-26. Studiennummer des Sponsors: 1245.72. Boehringer Ingelheim AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005256-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

51. EU-Clinical Trials Register 2015. A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy over 5.: 2014-001922-14. Studiennummer des Sponsors: 1245.69. Boehringer Ingelheim Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001922-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

52. EU-Clinical Trials Register 2015. A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combination with empaglifloz.: 2012-002271-34. Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Unilfarma L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

53. EU-Clinical Trials Register 2015. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment: 2014-004895-48. Studiennummer des Sponsors: EMLIN-001. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004895-48, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

54. EU-Clinical Trials Register 2015. Randomized, double-blind, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of empagliflozin on microvascular circulation: 2014-003053-34. Studiennummer des Sponsors: CRC2014EMPA. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003053-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

55. EU-Clinical Trials Register 2015. SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY): 2014-003313-28. Studiennummer des Sponsors: CRC-KliPha-001. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003313-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

56. Pharmnet.Bund 2009. A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy: 2008-000641-54. Studiennummer des Sponsors: 1245.10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

57. Pharmnet.Bund 2009. A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control: 2008-000640-14. Studiennummer des Sponsors: 1245.9. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

58. Pharmnet.Bund 2011. A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients: 2008-007938-21. Studiennummer des Sponsors: 1245.24. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-

bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

59. Pharmnet.Bund 2012. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: 2011-000347-25. Studiennummer des Sponsors: 1245.48. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

60. Pharmnet.Bund 2013. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control: 2012-000905-53. Studiennummer des Sponsors: 1276.10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

61. Pharmnet.Bund 2013. An open-label, phase II study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin (BI 10773) (25 mg once daily) on pre and postprandial glucose homeostasis in patients with IGT, type 2 diabetes mellitus and healthy subjects: 2010-018708-99. Studiennummer des Sponsors: 1245.39. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

62. Pharmnet.Bund 2014. A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug naive patients with type 2 diabetes mellitus: 2010-021375-92. Studiennummer des Sponsors: 1276.1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

63. Pharmnet.Bund 2014. A 28-day randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and

pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10 mg, and 25 mg empagliflozin as adjunctive to insulin in patients with type 1 diabetes mellitus (EASE-2): 2011-004354-25. Studiennummer des Sponsors: 1245.78. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

64. Pharmnet.Bund 2015. A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy over 52 weeks in patients with Type 1 diabetes mellitus (EASE-2): 2014-001922-14. Studiennummer des Sponsors: 1245.69. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

65. Pharmnet.Bund 2015. A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo,administered as oral fixed dose combination with empagliflozin 10 mgor 25 mg for 24 weeks, in patients with type 2 diabetes mellitus andinsufficient glycaemic control after 16 weeks of treatment withempagliflozin 10 mg or 25 mg on metformin background therapy: 2012-002271-34. Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

66. Pharmnet.Bund 2015. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment: 2014-004895-48. Studiennummer des Sponsors: EMLIN-001. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

67. Pharmnet.Bund 2015. Randomized, double-blind, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of empagliflozin on microvascular circulation: 2014-003053-34. Studiennummer des Sponsors: CRC2014EMPA. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

68. Pharmnet.Bund 2015. SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY): 2014-003313-28. Studiennummer des Sponsors: CRC-KliPha-001. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

69. WHO ICTRP 2012. 12 week efficacy and safety study of BI 10773 in hypertensive patients with type 2 diabetes: EUCTR2011-000347-25-FI. Studiennummer des Sponsors: 1245.48. Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000347-25-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

70. WHO ICTRP 2012. A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients: EUCTR2008-007938-21-FI. Studiennummer des Sponsors: 1245.24. Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

71. WHO ICTRP 2012. A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy: EUCTR2008-000641-54-FI. Studiennummer des Sponsors: 1245.10. Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

72. WHO ICTRP 2012. A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control: EUCTR2008-000640-14-DE. Studiennummer des Sponsors: 1245.9. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000640-14-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

73. WHO ICTRP 2012. A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk: EUCTR2009-016178-33-NL. Studiennummer des Sponsors: 1245.25. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016178-33-NL, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

74. WHO ICTRP 2012. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin: EUCTR2009-016154-40-GR. Studiennummer des Sponsors: 1245.19. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016154-40-GR, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

75. WHO ICTRP 2012. An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor BI 10773 (25 mg once daily) on pre and postprandial glucose homeostasis in patients with IGT and type 2 diabetes mellitus - ND: EUCTR2010-018708-99-IT. Studiennummer des Sponsors: 1245.39. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018708-99-IT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

76. WHO ICTRP 2012. Efficacy and safety of BI 10773 in patients with type 2 diabetes and renal impairment: EUCTR2009-016179-31-NL. Studiennummer des Sponsors: 1245.36. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016179-31-NL, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

77. WHO ICTRP 2013. Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination iin treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients:

EUCTR2011-000383-10-EE. Studiennummer des Sponsors: 1275.1. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000383-10-EE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

78. WHO ICTRP 2014. Efficacy of BI 10773 versus placebo and sitagliptin over 24 weeks in patients with type 2 diabetes: EUCTR2009-016243-20-BE. Studiennummer des Sponsors: 1245.20. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-BE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

79. WHO ICTRP 2014. Safety and efficacy of empagliflozin in two different daily doses as add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: EUCTR2012-000905-53-EE. Studiennummer des Sponsors: 1276.10. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000905-53-EE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

80. WHO ICTRP 2014. Safety and efficacy study of empagliflozin and metformin for 24 weeks in treatment naive patients with type 2 diabetes: EUCTR2010-021375-92-GB. Studiennummer des Sponsors: 1276.1. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021375-92-GB, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

81. WHO ICTRP 2015. 4 Week Treatment With Three Oral Doses of BI 10773 in Patients With Type 2 Diabetes: NCT00558571. Studiennummer des Sponsors: 1245.4. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558571, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

82. WHO ICTRP 2015. 4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM): NCT00885118. Studiennummer des Sponsors: 1245.15. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885118, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

83. WHO ICTRP 2015. A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment: EUCTR2009-016244-39-NL. Studiennummer des Sponsors: 1245.28. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016244-39-NL, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

84. WHO ICTRP 2015. A study to evaluate the effect and safety of linagliptin 5 mg administered in combination with empagliflozin 10 mg or 25 mg in patients with type 2 diabetes mellitus whose glucose levels have not been controlled after 16 weeks of treatment with empagliflozin 10 mg or 25 mg and metformin: EUCTR2012-002271-34-PT. Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Unilfarma L. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

85. WHO ICTRP 2015. BI 10773 Cardiovascular Outcomes Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: SLCTR/2011/008. Studiennummer des Sponsors: 1245.25. Boehringer Ingelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR%2F2011%2F008, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

86. WHO ICTRP 2015. Bioavailability of a Fixed Dose Combination Tablet With Empagliflozin (BI 10773) and Metformin Compared With the Monocomponents and Effect of Food on Bioavailability: NCT01211197. Studiennummer des Sponsors: 1276.5. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211197, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

87. WHO ICTRP 2015. Clinical study with randomly into groups divided patients (investigational or ineffective control medication), where neither the doctor nor the patient's know the assignment, to determine the effect of the investigational product (Empagliflozin) on the circulation in the smallest vessels of the body: EUCTR2014-003053-34-DE. Studiennummer des Sponsors: CRC2014EMPA. IPPMed - Institut für

Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003053-34-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

88. WHO ICTRP 2015. Double Blind Placebo Study of JARDIANCE(r) (Empagliflozin) in Prehypertensives Type II Diabetics: NCT01001962. Studiennummer des Sponsors: PREHYPERTENSION. Aristotle University Of Thessaloniki (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001962, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

89. WHO ICTRP 2015. Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls: NCT01867307. Studiennummer des Sponsors: 1245.66. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01867307, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

90. WHO ICTRP 2015. Effect of Empagliflozin on Macrovascular and Microvascular Circulation and on Endothelium Function: NCT02471963. Studiennummer des Sponsors: CRC2014EMPA. University of Erlangen-Nürnberg Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471963, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

91. WHO ICTRP 2015. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology: NCT02401880. Studiennummer des Sponsors: EMLIN-001. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401880, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

92. WHO ICTRP 2015. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment: EUCTR2014-004895-48-DE. Studiennummer des Sponsors: EMLIN-001. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004895-48-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

93. WHO ICTRP 2015. Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01984606. Studiennummer des Sponsors: 1245.22. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984606, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie zurückgezogen.

94. WHO ICTRP 2015. Efficacy and Safety Study of Empagliflozin as add-on to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02589639. Studiennummer des Sponsors: 1245.107. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589639, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

95. WHO ICTRP 2015. Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01368081. Studiennummer des Sponsors: 1245.52. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01368081, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

96. WHO ICTRP 2015. Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01193218. Studiennummer des Sponsors: 1245.38. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193218, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

97. WHO ICTRP 2015. Empagliflozin Add on to Linagliptin Study in Japanese Patient With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02453555. Studiennummer des Sponsors: 1275.19. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453555, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

98. WHO ICTRP 2015. Empagliflozin add-on to insulin in type 1 diabetes mellitus over 28 days: EUCTR2011-004354-25-DE. Studiennummer des Sponsors: 1245.78.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004354-25-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

99. WHO ICTRP 2015. Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy in Type 1 diabetes over 52 weeks (EASE-2): EUCTR2014-001922-14-GB. Studiennummer des Sponsors: 1245.69. Boehringer Ingelheim Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001922-14-GB, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

100. WHO ICTRP 2015. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 26 weeks in patients with T1DM (EASE-3): EUCTR2014-005256-26-SE. Studiennummer des Sponsors: 1245.72. Boehringer Ingelheim AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005256-26-SE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

101. WHO ICTRP 2015. Examination of the effect by taking the sodium glucose transporter 2 inhibitor everyday or only when a patient thinks it to be necessary for type 2 diabetes patients controlled inadequately: JPRN-UMIN000019253. Toho University School of Medicine, Division of diabetes, metabolism and endocrinology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019253, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

102. WHO ICTRP 2015. Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02489968. Studiennummer des Sponsors: 1275.13. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489968, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

103. WHO ICTRP 2015. Long-term Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add on to GLP-1 RA: NCT02589626. Studiennummer des Sponsors: 1245.106. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589626, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

104. WHO ICTRP 2015. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Empagliflozin and Torasemide in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01276288. Studiennummer des Sponsors: 1245.42. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01276288, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

105. WHO ICTRP 2015. Pharmacokinetic Single Dose Trial of Empagliflozin in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02121483. Studiennummer des Sponsors: 1245.87. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121483, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

106. WHO ICTRP 2015. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of BI 10773 in Type II Diabetes Patients With Different Degrees of Renal Impairment: NCT01907113. Studiennummer des Sponsors: 1245.12. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907113, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

107. WHO ICTRP 2015. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Empagliflozin in Chinese Female and Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01316341. Studiennummer des Sponsors: 1245.44. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316341, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

108. WHO ICTRP 2015. Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01947855. Studiennummer des Sponsors: 1245.35. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947855, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

109. WHO ICTRP 2015. Renal Impairment Study of Empagliflozin (BI10773) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: NCT01581658. Studiennummer des Sponsors:

1245.53. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01581658, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

110. WHO ICTRP 2015. Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration: NCT01392560. Studiennummer des Sponsors: 1245.46. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392560, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

111. WHO ICTRP 2015. Safety and efficacy of the combination of empagliflozin and linagliptin compared to linagliptin alone over 24 weeks in patients with type 2 diabetes: EUCTR2012-002270-31-ES. Studiennummer des Sponsors: 1275.9. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002270-31-ES, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

112. WHO ICTRP 2015. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Doses of BI 10773 Tablets: NCT01924767. Studiennummer des Sponsors: 1245.2. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924767, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

113. WHO ICTRP 2015. SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and lipid content of myocardium (EMPATROPHY): EUCTR2014-003313-28-DE. Studiennummer des Sponsors: CRC-KliPha-001. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003313-28-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

114. WHO ICTRP 2015. The trial number is 1245.48, it is a double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the safety and efficacy of Boehringer-Ingelheim product BI10773 (10 mg, 25 mg) in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: CTRI/2012/04/002555. Studiennummer des Sponsors: 1245.48. BoehringerIngelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI%2F2012%2F04%2F002555, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Die Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergab 947 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden drei Einträge zu den Studien 1245.23 und 1245.31 eingeschlossen. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen 944 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinicaltrials.gov 2005. A Clinical Trial to Prevent the Complications of Insulin Resistance (Including Type-2 Diabetes): NCT00015626 / NCRR-M01RR06020-0057. National Center for Research Resources (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015626, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

2. Clinicaltrials.gov 2006. The HOME Trial: Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects, a Randomized Controlled Trial: NCT00375388 / MET/NL/97.01. Bethesda General Hospital, Hoogeveen|Takeda|LifeScan|Merck KGaA|Dupont Merck|Merck Sharp & Dohme Corp.|Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375388, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

3. Clinicaltrials.gov 2008. ARAMIS: Actions of tesaglitazaR on fAt Metabolism and Insulin Sensitivity: NCT00263965 / D6160C09999|EudraCT No 2004-000350-24. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263965, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

4. Clinicaltrials.gov 2008. Bedtime Insulins and Oral Antihyperglycemic Drugs in Type 2 Diabetes: NCT00641407 / DGMM-01/2006. Second University of Naples (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641407, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

5. Clinicaltrials.gov 2008. Demonstrate Exubera Works As Well As Avandia When Added To Sulfonylurea + Metformin In Controlling Glucose: NCT00150410 / A2171017. Pfizer|Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150410, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

6. Clinicaltrials.gov 2008. Effect of Metformin in Patients With Type-1 Diabetes With Inadequate Glycaemic Control by Insulin and Diet: NCT00118937 / Type-1-Metformin. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118937, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

7. Clinicaltrials.gov 2008. Effect of Repaglinide Versus Metformin Treatment in Non-Obese Patients With Type-2-Diabetes: NCT00118963 / Reform. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118963, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

8. Clinicaltrials.gov 2008. Effects of Insulin Sensitizers in Subjects With Impaired Glucose Tolerance: NCT00108615 / CLIN-013-0S3. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108615, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

9. Clinicaltrials.gov 2008. Fenofibrate and Metformin Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetics Study: NCT00362765 / C LF23-0121 05 03|2005-003347-31. Solvay Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362765, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

10. Clinicaltrials.gov 2008. Impact of Benfluorex Versus Metformin on Glucose Control and Insulin Secretion in Chinese Type 2 Diabetic Patients: NCT00544518 / bfls071012. Fourth Military Medical University|Shandong Xinhua Pharmaceutical Company Limited in China|Beijing Haijinge medicine Science-tech CO.,LTD|Center for Drug Clincal Reserch Shanghai University of TCM|Beijing Army General Hospital|Bethune International P (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544518, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

11. Clinicaltrials.gov 2008. Phenotype Evaluation in Insulin Naive Patients Using Lantus (Insulin Glargine): NCT00653302 / HOE901_4043. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653302, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

12. Clinicaltrials.gov 2008. South Danish Diabetes Study: Evaluation of the Antidiabetic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: NCT00121966 / 001. Hospital O. U. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121966, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

13. Clinicaltrials.gov 2008. The Fenofibrate and Metformin for Atherogenic Dyslipidemia (FAMA) Study: NCT00400231 / 800860. University of Pennsylvania|Abbott (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00400231, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

14. Clinicaltrials.gov 2009. Can Insulin Glargine Improve Myocardial Function in Patients With T2D and Coronary Artery Disease (CAD): NCT01035528 / HealthyHeart|HOE 901/6035. Munich Municipal Hospital|Aventis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035528, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

15. Clinicaltrials.gov 2009. Effect of DMMET-01 on Insulin Sensitivity in Naive Type 2 Diabetes Patients (CLAMP): NCT00940797 / SIL-1099/2008|SIL-DMMETClamp. Laboratorios Silanes S.A. de C.V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940797, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

16. Clinicaltrials.gov 2009. ELEONOR STUDY: Insulin Glulisine in Type 2 Diabetes Mellitus: NCT00272064 / HMR1964A_3514|EudraCT # : 2004-002731-62. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272064, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

17. Clinicaltrials.gov 2009. Insulin Glargine Combination Therapies in Type II Diabetics: NCT00783744 / HOE901_4027. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783744, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

18. Clinicaltrials.gov 2009. Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients: NCT00347100 / LANTU_L_01051. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00347100, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

19. Clinicaltrials.gov 2009. Mitiglinide in Combination With Metformin vs. Metformin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT00519142 / EX-1510-CT-003. Elixir Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519142, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

20. Clinicaltrials.gov 2009. Opposing Step-by-step Insulin Reinforcement to Intensified Strategy: NCT00174642 / HMR1964A_3506|EUDRACT # : 2004-002036-25. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174642, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

21. Clinicaltrials.gov 2009. Study of Two Doses of Oral HDV-Insulin and Placebo With Background Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT00814294 / DP 01-2007-03. Diasome Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814294, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

22. Clinicaltrials.gov 2010. A Placebo Controlled Safety and Efficacy Study of INT131 Besylate in Type 2 Diabetes, With an Active Comparator: NCT00631007 / INT131-007. InteKrin Therapeutics I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631007, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

23. Clinicaltrials.gov 2010. A Two Part Study of Peroral Insulin in Type 2 Diabetes: NCT00990444 / ORA2-2009-010660-42. Bows Pharmaceuticals AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990444, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

24. Clinicaltrials.gov 2010. Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients: NCT01206712 / SAN-FORST-001.

ikfe-CRO GmbH|Sanofi|IKFE Institute for Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206712, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E4.

25. Clinicaltrials.gov 2010. Chronic Reduction of Fasting Glycaemia With Insulin Glargine Improves First and Second Phase Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01249677 / 08- BO-LSBE. Ruhr University of Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01249677, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

26. Clinicaltrials.gov 2010. Effects of Valsartan and Aliskiren on Hemostatic Indices in Hypertensive Diabetics: NCT01095822 / DT-NOV-09-37918. HeartDrug Research LLC|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095822, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

27. Clinicaltrials.gov 2010. Efficacy of Pioglitazone and Metformin on Cardiovascular Risk in Subjects With Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus: NCT00770445 / ATS K028|2007-006706-14|DE-PIO-028|U1111-1113-1888. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770445, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

28. Clinicaltrials.gov 2010. Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01206647 / AZ-SAX-001. ikfe-CRO GmbH|AstraZeneca|IKFE Institute for Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206647, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

29. Clinicaltrials.gov 2010. Long-Term Effects of Insulin Plus Metformin Regimens on the Overall and Postprandial Glycemic Control of Patients With Type 2 Diabetes: NCT00191464 / 6146|F3Z-MC-IOOI. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191464, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

30. Clinicaltrials.gov 2010. Metformin Versus Insulin in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: NCT01087866 / 070471. University of Oulu (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087866, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

31. Clinicaltrials.gov 2010. Renal and Hormonal Effects of Pioglitazone: NCT01090752 / FDAAA. University Hospital, Geneva|University of Lausanne Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090752, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

32. Clinicaltrials.gov 2010. The LANCET Trial: A Trial of Long-acting Insulin Injection to Reduce C-reactive Protein in Patients With Type 2 Diabetes: NCT00366301 / 2006-P-000823|Lantus_L_00833. Brigham and Women's Hospital|Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00366301, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

33. Clinicaltrials.gov 2011. Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST): NCT00420511 / 065-00. Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital|Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

34. Clinicaltrials.gov 2011. Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment: NCT00046462 / HOE901_4022. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046462, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

35. Clinicaltrials.gov 2011. Insulin Glargine [rDNA Origin] Injection vs Pioglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Monotherapy With Sulfonylurea or Metformin: NCT00384215 / HOE901_4020. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384215, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

36. Clinicaltrials.gov 2011. Insulin Glargine Injection Treatment in Place of Thiazolidinedione (TZD), Sulfonylurea, or Metformin in Triple Agent Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Adult Subjects With Unsatisfactory Control: NCT00283049 / HOE901_4052. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283049, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

37. Clinicaltrials.gov 2011. Insulin Glargine v Rosiglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Therapy: NCT00358124 / HOE901_4014. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358124, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

38. Clinicaltrials.gov 2011. Insulin Glulisine Administered Pre-meal Versus Post-meal in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Glargine as Basal Insulin: NCT00135096 / HMR1964A_3503. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135096, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

39. Clinicaltrials.gov 2011. Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients: NCT00360698 / HMR1964A_4002|EUDRACT # : 2005-002614-38. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360698, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

40. Clinicaltrials.gov 2011. Lantus Versus Humalog Mix as add-on Therapy in Type Diabetes Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Treatment: NCT01336751 / HOE901_4021. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336751, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

41. Clinicaltrials.gov 2011. Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes: NCT01336322 / SITA-previousGDM. University of Pisa|Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336322, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

42. Clinicaltrials.gov 2011. Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin): NCT00708578 / LANTU_L_02670. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708578, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

43. Clinicaltrials.gov 2011. Pioglitazone and Metformin in Diabetic Children: NCT01396564 / 2005-3606-0003. Coordinación de Investigación en Salud, Mexico (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396564, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

44. Clinicaltrials.gov 2011. To Compare the Effect of a Subcutaneous Canakinumab Administration to Placebo in Patients With Impaired Glucose Tolerance or Patients With Type 2 Diabetes With Differing Baseline Diabetes Therapies: NCT01068860 / CACZ885I2207. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068860, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

45. Clinicaltrials.gov 2011. Treating Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) With Metformin: NCT00063232 / 030233|03-DK-0233. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases |National Institutes of Health Clinical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063232, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

46. Clinicaltrials.gov 2012. A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes: NCT01718093 / H-29924|DK096067. Baylor College of Medicine|National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718093, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

47. Clinicaltrials.gov 2012. Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes Failing OAD Therapy: NCT00598793 / BIASP-2163. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598793, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

48. Clinicaltrials.gov 2012. Carotid Atherosclerosis: MEtformin for Insulin ResistAnce Study: NCT00723307 / Gla-Met-1 (version 5). Professor Naveed Sattar|NHS Greater Glasgow and Clyde|Chief Scientist Office of the Scottish Government|University of Glasgow (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723307, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

49. Clinicaltrials.gov 2012. Comparison of Insulin Glargine Versus Biphasic Insulin Aspart 30/70 or Biphasic Insulin Aspart 30/70 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00184626 / BIASP-1594. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184626, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

50. Clinicaltrials.gov 2012. Dose Finding, Safety and Efficacy of Monthly Subcutaneous Canakinumab Administration in Metformin Monotherapy Treated Type 2 Diabetic Patients: NCT00900146 / CACZ885I2202. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900146, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

51. Clinicaltrials.gov 2012. Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 Combined With Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin: NCT00669864 / BIASP-1960. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669864, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

52. Clinicaltrials.gov 2012. Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes: NCT00789191 / NN304-3511|2008-001050-40. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

53. Clinicaltrials.gov 2012. Effect of Inhaled Pre-prandial Human Insulin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes: NCT00427154 / NN1998-1540. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427154, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

54. Clinicaltrials.gov 2012. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes: NCT00619697 / BIASP-1564. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619697, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

55. Clinicaltrials.gov 2012. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 With Metformin in Type 2 Diabetes: NCT00624364 / BIASP-1579. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00624364, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

56. Clinicaltrials.gov 2012. Efficacy and Safety of Inhaled Insulin Compared to Metformin and Glimepiride in Type 2 Diabetes: NCT00469586 / NN1998-1787|2006-004623-12. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469586, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

57. Clinicaltrials.gov 2012. Efficacy and Safety of Inhaled Pre-prandial Human Insulin in Type 2 Diabetes: NCT00348712 / NN1998-1390|2006-000796-15. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348712, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

58. Clinicaltrials.gov 2012. Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01224366 / CLAF237A23135. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224366, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

59. Clinicaltrials.gov 2012. Efficacy of Metformin in Achieving Glycaemia Goals as Recommended for the Treatment of Gestational Diabetes in Non Obese Women: NCT01756105 / 4965. University Hospital, Strasbourg, France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756105, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

60. Clinicaltrials.gov 2012. Evaluation of Insulin Glargine in Combination With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients: EASIE Extension Trial: NCT00851903 / EXT_LANTU_C_02761|2008-000521-19. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851903, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

61. Clinicaltrials.gov 2012. Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients: NCT00751114 / LANTU_C_02761|2008-000516-32. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114, abgerufen am:

16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

62. Clinicaltrials.gov 2012. Human Insulin Analogs: Evaluation of Inflammatory mRNA Expression of Macrophages and Endothelial Function of Short-acting Insulin - HERMES Pilot Study: NCT01417897 / APIDR_L_05719. ikfe-CRO GmbH|IKFE Institute for Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01417897, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

63. Clinicaltrials.gov 2012. Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study): NCT00562172 / LANTU_L_02193. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562172, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

64. Clinicaltrials.gov 2012. Insulin Glargine First Line vs Metformin in Type 2 Diabetic Subjects: NCT00857870 / GWT-2008-1. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857870, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

65. Clinicaltrials.gov 2012. Intensive Insulin Glulisine Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin and Oral Glucose-lowering Drugs: NCT01203111 / LANTU_R_05048|U1111-1116-3517. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203111, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

66. Clinicaltrials.gov 2012. Safety and Efficacy of Nateglinide in Patients With Type 2 Diabetes Already Taking Insulin Glargine, Metformin and/or Pioglitazone or Rosiglitazone: NCT00402909 / CDJN608AUS13. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402909, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

67. Clinicaltrials.gov 2012. Safety and Efficacy Study of Alogliptin on Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00755846 / SYR-322-003|U1111-1113-8352. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755846, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

68. Clinicaltrials.gov 2012. Safety Study of Pioglitazone Compared To Glyburide on Liver Function: NCT00494312 / 01-00-TL-OPI-506|U1111-1114-1564. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494312, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

69. Clinicaltrials.gov 2012. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ACZ885 in Patients With Type 2 Diabetes: NCT00605475 / CACZ885A2213. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605475, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

70. Clinicaltrials.gov 2012. ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia: NCT01717911 / VGHIRB 201007016MB|NSC-2314-B-075-014. Taipei Veterans General Hospital, Taiwan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717911, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

71. Clinicaltrials.gov 2013. Comparison of a Basal Plus One Insulin Regimen With a Biphasic Insulin Regimen in Type 2 Diabetes Patients: NCT00965549 / LANTU_L_04211|2008-007026-19(EudraCT). Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965549, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

72. Clinicaltrials.gov 2013. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 With Anti-Diabetic Drugs in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00097279 / BIASP-2186. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097279, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

73. Clinicaltrials.gov 2013. Effect of Biphasic Insulin Compared to Biphasic Insulin Combined With Insulin Aspart, With or Without Metformin in Type 2 Diabetes: NCT00282451 / BIASP-3024. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00282451, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

74. Clinicaltrials.gov 2013. Effect of Different Insulin Administrations, All in Combination With Metformin, on Glycaemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Oral Anti-diabetic Drugs: NCT01068652 / INS-3782|U1111-1112-6407. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068652, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

75. Clinicaltrials.gov 2013. Effect of Insulin Sensitizer Therapy on Atherothrombotic and Inflammatory Profiles Associated With Insulin Resistance: NCT00443755 / 05-004002|R01DK041973|KL2RR024151|UL1RR024150. Mayo Clinic|National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases |Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.|National Center for Research Resources (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443755, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

76. Clinicaltrials.gov 2013. Effect of Intensive Therapy Associated With CSII on ß-cell Function With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: NCT00948324 / 87755766. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00948324, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

77. Clinicaltrials.gov 2013. Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term ß-cell Function: NCT01471808 / 13560475186. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471808, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

78. Clinicaltrials.gov 2013. Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients With Type 2 Diabetes: NCT01084005 / 1218.63|2009-015255-25. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084005, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

79. Clinicaltrials.gov 2013. Efficacy and Safety of Metformin Plus Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes: NCT00592969 / BIASP-1570. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592969, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

80. Clinicaltrials.gov 2013. Efficacy and Safety of Vildagliptin 50mg Bid as an add-on Therapy to Insulin With or Without Metformin, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01582230 / CLAF237A23155. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582230, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

81. Clinicaltrials.gov 2013. Efficacy of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Basal-bolus Multiple Daily Injections Regimen in Type 2 Diabetes: NCT00942318 / 0816202|AOL 2008. University Hospital, Toulouse (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942318, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

82. Clinicaltrials.gov 2013. Efficacy/Safety Study of Amaryl(r)M 1/500 mg Twice Daily Versus Amaryl(r) 4 mg Both in Combination With Lantus(r) in Type 2 Diabetes Mellitus: NCT00913367 / HANDOK2008.10. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913367, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

83. Clinicaltrials.gov 2013. How Glargine Insulin, Oral Diabetes Medications and Exenatide May Improve Blood Sugar Control and Weight Gain in Type 2 Diabetics: NCT00667732 / IND 75,235. Oregon Health and Science University|Amylin Pharmaceuticals, LLC.|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667732, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

84. Clinicaltrials.gov 2013. Impact of Dietary Intervention on Weight Change in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT01232491 / NN304-3785|U1111-1116-2629|2009-014894-42. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232491, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

85. Clinicaltrials.gov 2013. Metformin and Longevity Genes in Prediabetes: NCT01765946 / MetAge. University of Padova (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765946, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

86. Clinicaltrials.gov 2013. Metformin as Adjuvant to Insulin Therapy in Insulin-resistant Diabetes Mellitus With Pregnancy: NCT01915550 / 361979. Ain Shams

University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915550, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

87. Clinicaltrials.gov 2013. Metformin Treatment in Gestational Diabetes and Noninsulin Dependent Diabetes in Pregnancy in a Developing Country: NCT01855763 / metformin in gdm & t 2 dm. Dow University of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855763, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

88. Clinicaltrials.gov 2013. Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis: NCT00683735 / DZBL 2008-Nauck-01|EudraCT: 2008-001663-11. Michael A. Nauck|Diabeteszentrum Bad Lauterberg im Harz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683735, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

89. Clinicaltrials.gov 2013. Study Of AVANDAMET With Or Without Insulin In Type II Diabetes Mellitus Patients: NCT00069836 / 712753/009. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069836, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

90. Clinicaltrials.gov 2013. Study to Assess the Effect of 24 Weeks of Treatment With Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01356381 / CLAF237A2389|2006-004400-40. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356381, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

91. Clinicaltrials.gov 2013. Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy: NCT00474838 / KIIT-KMC-0701. Kyunghee University Medical Center|Korea University Guro Hospital|Hanyang University|Inha University Hospital|Ajou University|Sanofi|East West Neo Medical Center|The Catholic University of Korea|Jeju National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474838, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

92. Clinicaltrials.gov 2013. The Effect of Metformin in Overweight Patients With Dysregulated Type 1 Diabetes Mellitus: NCT00145379 / 006. Hospital O. U. (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145379, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

93. Clinicaltrials.gov 2013. 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 / NN9068-3951|2012-000140-97|U1111-1126-9776. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

94. Clinicaltrials.gov 2014. 24-week Treatment With Lixisenatide in Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Metformin and Insulin Glargine: NCT00975286 / EFC10781|EudraCT : 2008-007335-40. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975286, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

95. Clinicaltrials.gov 2014. A Comparison of Exenatide and Insulin Glargine on Glycemic Variability in Type 2 Diabetes Patients Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: NCT02325960 / ISSEXEN0034. The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325960, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

96. Clinicaltrials.gov 2014. A Safety and Efficacy Study of Canagliflozin in Older Patients (55 to 80 Years of Age) With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01106651 / CR017014|28431754DIA3010. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106651, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

97. Clinicaltrials.gov 2014. A Study in Adults With Type 2 Diabetes: NCT01421459 / 13713|I4L-MC-ABEC|2011-000828-15. Eli Lilly and Company|Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421459, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

98. Clinicaltrials.gov 2014. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01584232 / 14359|H9X-JE-GBDY. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584232, abgerufen am:

16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

99. Clinicaltrials.gov 2014. A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes: NCT01849289 / NN1250-3587|U1111-1121-5325|CTR20130105|2009-017813-32. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849289, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

100. Clinicaltrials.gov 2014. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT01392573 / NN9068-3912|2011-002336-72|U1111-1121-4897. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392573, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

101. Clinicaltrials.gov 2014. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01952145 / NN9068-3952|2012-004413-14|U1111-1135-1003. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952145, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

102. Clinicaltrials.gov 2014. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): NCT00000620 / 123|N01HC95178|N01HC95179|N01HC95180|N01HC95181|N01HC95182|N01HC95183|N01HC95184|IAA#Y1HC9035|IAA#Y1HC1010. National Heart, Lung, and Blood Institute |National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases |National Institute on Aging |National Eye Institute |Centers for Disease Control and Prevention (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000620, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

103. Clinicaltrials.gov 2014. Adjunctive Metformin Therapy in Double Diabetes: NCT01334125 / 13938. University of Massachusetts, Worcester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334125, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

104. Clinicaltrials.gov 2014. Autologous Stem Cell and Hyperbaric Oxygen Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01786707 / IND 13724. Rodolfo Alejandro|University of Miami (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786707, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

105. Clinicaltrials.gov 2014. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Individually Adjusted by the Subject and the Trial Physician, Both Combined With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT01427920 / BIASP-3878|2010-024303-27|U1111-1118-4096. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427920, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

106. Clinicaltrials.gov 2014. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Twice Daily With Two Different Initial Dosage Split Regimens in Subjects With Type 2 Diabetes: An Extension to Trial BIASP-3756: NCT01278160 / BIASP-3883|U1111-1118-0330. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278160, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

107. Clinicaltrials.gov 2014. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Versus Insulin Glargine Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00469092 / BIASP-1731|2006-003288-29. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469092, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

108. Clinicaltrials.gov 2014. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00097877 / BIASP-2191. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097877, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

109. Clinicaltrials.gov 2014. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30, 50/50, and 30/70 in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00184574 / BIASP-1440. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184574, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

110. Clinicaltrials.gov 2014. Comparison of Premixed Insulin With Basal-plus Insulin in Type 2 Diabetes Patients: NCT02219750 / 13MMHISO71,13MMHISO72. Hospital M. M. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219750, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

111. Clinicaltrials.gov 2014. Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment: NCT01123980 / BIASP-3756|U1111-1114-4112|JapicCTI-101139. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123980, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

112. Clinicaltrials.gov 2014. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Insulin Intensification Strategies: NCT01175824 / 13493|F3Z-CR-IOQE. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175824, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

113. Clinicaltrials.gov 2014. Effect of Biphasic Insulin Aspart 50 on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00627445 / BIASP-1858. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627445, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

114. Clinicaltrials.gov 2014. Effect of Insulin Detemir and Insulin Glargine on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00909480 / NN304-1768. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909480, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

115. Clinicaltrials.gov 2014. Effect of Linagliptin on Insulin Sensitivity and Pancreatic Beta Cell Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02097342 / Linagliptin. Postgraduate Institute of Medical Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097342, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

116. Clinicaltrials.gov 2014. Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00331851 / NN2211-1697. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331851, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

117. Clinicaltrials.gov 2014. Effect of Vildagliptin in Type 2 Diabetes Treated With Sulphonylurea and Metformin: NCT01099137 / SNUBH_ENDO3. Seoul National University Bundang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099137, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

118. Clinicaltrials.gov 2014. Effect on Beta Cell Function and Glycaemic Control After Insulin and Exenatide Sequential Therapy: NCT02129985 / HS2014-005. xiaolong zhao|Shanghai Zhongshan Hospital|The third people's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University|Second Affiliated Hospital of Soochow University|The First Hospital of Guiyang Medical college|Fuling Central Hospital of Chongqing City|Taiz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129985, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

119. Clinicaltrials.gov 2014. Effectiveness of Metformin Compared to Insulin in Pregnant Women With Mild Preexisting or Early Gestational Diabetes: NCT00835861 / UNC08-0898. University of North Carolina, Chapel Hill|WakeMed Health and Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835861, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

120. Clinicaltrials.gov 2014. Effects of Biphasic Insulin Aspart 70/30 vs. Exenatide in Type 2 Diabetes Patients Not Reaching Blood Glucose Targets on Metformin and a Sulfonylurea: NCT00313001 / BIASP-1714. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313001, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

121. Clinicaltrials.gov 2014. Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin: NCT01341717 / JDC/SITA/021/2011. Jothydev's Diabetes and Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

122. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01011868 / 1245.33|2009-013668-38. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011868, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

123. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy and Safety of FIAsp in a Basal-bolus Regimen Versus Basal Insulin Therapy, Both in Combination With Metformin in Adult Subjects With Type 2 Diabetes: NCT01850615 / NN1218-4049|2012-005583-10|U1111-1137-6242|CTRI/2014/01/004289. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850615, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

124. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Combination Versus Insulin Glargine Alone on Top of Metformin in Type 2 Diabetic Patients: NCT01476475 / ACT12374|2011-002090-36|U1111-1121-7111. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476475, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

125. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy and Safety of MP-513 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT00971243 / MP-513-E07. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971243, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

126. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere/Insulin in Combination With Metformin or Technosphere/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agents in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00332488 / MKC-TI-103. Mannkind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00332488, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

127. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy Assessment of Insulin Glargine Versus LiraglutidE After Oral Agents Failure: NCT01117350 / LANTU_C_03680|2010-018437-21|U1111-1116-9684. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117350, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

128. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy Study of Liraglutide vs.Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects: NCT02147925 / IIS201404. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147925, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

129. Clinicaltrials.gov 2014. Efficacy Study of Pioglitazone and Metformin and Association Between Pioglitazone Response and Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Gene Variants in Bangladeshi Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: NCT01589445 / BS-67/2008-09|BMRC/ERC/2007-2010/2024. University of Dhaka|Bangladesh Institute of Research and Rehabilitation in Diabetes, Endocrine and Metabolic Disorders|University of Dundee (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589445, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

130. Clinicaltrials.gov 2014. FLuctuATion Reduction With inSULin and Glp-1 Added togetheR (FLAT-SUGAR): NCT01524705 / 42178-E/G. University of Washington|Eli Lilly and Company|Sanofi|Bristol-Myers-Squibb/Astra-Zeneca|DexCom, Inc.|Bayer|Becton, Dickinson and Company|Medicomp|University of Texas|VA Office of Research and Development|Biomedical Research Institute of New Mexico (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524705, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

131. Clinicaltrials.gov 2014. GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Basal Insulin: NCT00715624 / EFC6016|2007-005886-36. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715624, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

132. Clinicaltrials.gov 2014. Glucose Reduction by Early Acarbose Treatment in Basal Insulin: NCT00970528 / 14081. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00970528, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

133. Clinicaltrials.gov 2014. Glycemia in Diabetic Elders Trial: NCT02029846 / NA_00052707. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029846, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

134. Clinicaltrials.gov 2014. Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT): NCT00032487 / 465. VA Office of Research and Development|National Eye Institute |SmithKline Beecham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032487, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

135. Clinicaltrials.gov 2014. INSPIRE Diabetes Study: Basal Bolus Insulin as Primary Treatment of Type 2 Diabetes: NCT01087567 / 16037. Ohio University|Western University of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087567, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

136. Clinicaltrials.gov 2014. Insulin Clamp Ancillary Study for Assessment of Insulin Resistance: NCT02045290 / T1DX Insulin Clamp Ancillary. T1D Exchange Clinic Network Coordinating Center|Juvenile Diabetes Research Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045290, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

137. Clinicaltrials.gov 2014. Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit: NCT02250794 / 14042807. Rush University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250794, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

138. Clinicaltrials.gov 2014. Metformin Versus Insulin in Gestational Diabetes: NCT01240785 / 246/2005. Hospital T. U. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240785, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

139. Clinicaltrials.gov 2014. QR-Bromocriptine as an Adjunct to Insulin and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes: NCT01474018 / QR-Bromo. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474018, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

140. Clinicaltrials.gov 2014. Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01306214 / 1245.49|2010-019968-37. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306214, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

141. Clinicaltrials.gov 2014. Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function: NCT02304081 / 95/8010-DASA-001. Prof. Dr. Thomas Forst|Profil Mainz GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

142. Clinicaltrials.gov 2014. Study of Liraglutide Versus Insulin on Liver Fat Fraction in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01399645 / CE09.159. Centre hospitalier de l'Université de Montréal |Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal|Diabetes Québec|Radiological Society of North America|Canadian Heads of Academic Radiology-GE Healthcare Development Award (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399645, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

143. Clinicaltrials.gov 2014. The Copenhagen Insulin and Metformin Therapy Trial: NCT00657943 / EudraCT 2007-006665-33. Steno Diabetes Center|Hvidovre University Hospital|Hillerod Hospital, Denmark|Frederiksberg University Hospital|University Hospital, Gentofte, Copenhagen|Rigshospitalet, Denmark|Bispebjerg Hospital|Herlev Hospital|University Hospital Koge|Copenhagen Trial (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657943, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

144. Clinicaltrials.gov 2014. The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification: NCT01664247 / NN1250-3944|2011-004665-32|U1111-1124-6612. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664247, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

145. Clinicaltrials.gov 2014. The Effect of Insulin Detemir in Combination With Liraglutide and Metformin Compared to Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00856986 / NN2211-1842|2007-005317-19. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856986, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

146. Clinicaltrials.gov 2014. The Effect of Liraglutide Versus Placebo When Added to Basal Insulin Analogues With or Without Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT01617434 / NN2211-3917|2011-002696-41|U1111-1121-9874. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617434, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

147. Clinicaltrials.gov 2014. Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin: NCT01519674 / BIASP-3963|U1111-1125-0850|2011-004930-33. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

148. Clinicaltrials.gov 2015. A 24 Week International, Open-Label Trial With a 28 Week Extension to Evaluate the Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without Sulfonylurea Therapy: NCT02551874 / CV181-369|2015-001702-33. Bristol-Myers Squibb|AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

149. Clinicaltrials.gov 2015. 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 / NN9068-4056|2012-004625-25|U1111-1135-6634. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298192, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

150. Clinicaltrials.gov 2015. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Basal-bolus Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02420262 / NN9068-4185|2014-003621-18|U1111-1160-6923|REec-2015-1682. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420262, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

151. Clinicaltrials.gov 2015. A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): NCT02072096 / 14842|F3Z-MC-IOQL|2013-001473-24. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

152. Clinicaltrials.gov 2015. A Feasibility Study Looking at the Use of Glibenclamide and metfoRmin Versus stAndard Care in gEstational diabeteS: NCT02080377 / GRACES|2013-004706-25. University of Edinburgh|Chief Scientist Office of the Scottish Government (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080377, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

153. Clinicaltrials.gov 2015. A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00357370 / MB102-009. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357370, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

154. Clinicaltrials.gov 2015. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01648582 / 13439|H9X-CR-GBDK. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

155. Clinicaltrials.gov 2015. A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Insulin With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-254): NCT01590797 / 0431-254. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590797, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

156. Clinicaltrials.gov 2015. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2): NCT01075282 / 11374|H9X-MC-GBDB. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

157. Clinicaltrials.gov 2015. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes: NCT02152371 / 13195|H9X-MC-GBDI|2012-004229-25. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152371, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

158. Clinicaltrials.gov 2015. A Study of The Effect of Aleglitazar on Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Inadequately Controlled With Metformin: NCT01729403 / WC28038. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729403, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

159. Clinicaltrials.gov 2015. A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-170): NCT01472367 / 0431A-170|CTRI/2012/09/003025. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472367, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

160. Clinicaltrials.gov 2015. A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-289): NCT01760447 / 0431A-289|2012-004035-23. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760447, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

161. Clinicaltrials.gov 2015. A Study of the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-016): NCT01682759 / 3102-016|MK-3102-016. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682759, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

162. Clinicaltrials.gov 2015. A Study of the Safety, Tolerability and Effect on Glycemic Control of Taspoglutide Versus Insulin Glargine in Insulin Naive Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled With Metformin Plus Sulphonylurea: NCT00755287 / BC20965|2008-001855-23. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755287, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

163. Clinicaltrials.gov 2015. A Study to Compare Insulin Intensification of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Analogues (Insulin Glargine and Insulin Aspart) in Insulin naïve Type 2 Diabetic Patients: NCT02453685 / BIASP-4157|2014-003708-62|U1111-1158-7280. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453685, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

164. Clinicaltrials.gov 2015. A Study to Compare Taspoglutide and Insulin Glargine in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy: NCT01051011 / ZC22565. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051011, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

165. Clinicaltrials.gov 2015. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007): NCT02033889 / 8835-007|2013-003290-95|B1521017. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

166. Clinicaltrials.gov 2015. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy (MK-3102-024): NCT01755156 / 3102-024|2012-003670-11. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755156, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

167. Clinicaltrials.gov 2015. A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BIAsp 30 in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes: NCT01513590 / NN5401-3940|2011-001712-61|U1111-1120-5633. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513590, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

168. Clinicaltrials.gov 2015. 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 Int: NCT02100475 / NN9068-4119|2013-002878-47|U1111-1145-0183. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100475, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

169. Clinicaltrials.gov 2015. A Trial Comparing the Glycaemic Control of Levemir(r) Administered Once Daily According to Two Insulin Detemir Titration Algorithms After 20 Weeks in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin Treatment With or Without Oth: NCT01868542 / NN304-3994|U1111-1132-9267. Novo

Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868542, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

170. Clinicaltrials.gov 2015. A Trial Comparing Two Therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00960661 / H8O-EW-GWDM. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960661, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

171. Clinicaltrials.gov 2015. A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Detemir Versus Insulin NPH in Combination With Metformin and Diet/Exercise in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled on Metformin With or Without Other Oral Antidiab: NCT02131272 / NN304-4093|2013-005500-33|U1111-1151-4056|2015-1316. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131272, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

172. Clinicaltrials.gov 2015. ADA Linagliptin in Long Term Care: NCT02061969 / IRB00071545|IRB00071946. Emory University|American Diabetes Association (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061969, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

173. Clinicaltrials.gov 2015. Addition Of Exenatide To Insulin Glargine In Type 2 Diabetes Mellitus: NCT00765817 / H80-US-GWCO. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765817, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

174. Clinicaltrials.gov 2015. Albiglutide Versus Placebo Added-on to Basal-Bolus Insulin Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02229240 / 111892. GlaxoSmithKline|PPD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229240, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

175. Clinicaltrials.gov 2015. Anti-Inflammatory Small Drug Adjunctive Therapy for Type 2 Diabetes: NCT02597101 / RC-6059|1UH3TR001372-01. Nick Giannoukakis,

PhD|National Institutes of Health |University of Pittsburgh|University of South Florida|AstraZeneca|Allegheny Singer Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597101, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

176. Clinicaltrials.gov 2015. Assessment of the Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Basal Insulin +/- Metformin: NCT01632163 / EFC12382|U1111-1124-1213. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632163, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

177. Clinicaltrials.gov 2015. Bone Marrow Derived Stem Cell Transplantation in T2DM: NCT01759823 / stem cell therapy in T2DM. Postgraduate Institute of Medical Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01759823, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

178. Clinicaltrials.gov 2015. Cardioprotective and Metabolic Effects of Metformin in Patients With Heart Failure and Diabetes: NCT01690091 / NT13034. Institute for Clinical and Experimental Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690091, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

179. Clinicaltrials.gov 2015. Comparing Efficacy and Safety of Insulin Detemir Plus Insulin Aspart and NPH Insulin Plus Human Soluble Insulin With or Without Metformin in Chinese Patients With Type 2 Diabetes: NCT01486966 / NN304-3954|U1111-1123-7088. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486966, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

180. Clinicaltrials.gov 2015. Comparing Efficacy and Safety of Thrice Daily Versus Twice Daily NovoMix(r) 30 (Biphasic Insulin Aspart 30) in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin: NCT02582242 / BIASP-4200|U1111-1162-5508. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582242, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

181. Clinicaltrials.gov 2015. Comparing Exenatide and Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Patients for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy: NCT00099619 /

H8O-MC-GWAO. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099619, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

182. Clinicaltrials.gov 2015. Comparing Patient-adjusted Versus Physician-adjusted Titration of BIAsp 30 Combined With Metformin in Type 2 Diabetes Patients: NCT01589653 / BIASP-3968|U1111-1125-7572. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589653, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

183. Clinicaltrials.gov 2015. Comparing the Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 and Biphasic Human Insulin 30 on Blood Sugar Control in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00807092 / BIASP-3681. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807092, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

184. Clinicaltrials.gov 2015. Comparison of Glycaemic Fluctuation and Oxidative Stress Between Two Short-term Therapies for Type 2 Diabetes: NCT02526810 / 20130319c. Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University|Guangdong Provincial Department of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526810, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

185. Clinicaltrials.gov 2015. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart With/Without Metformin and With/Without Pioglitazone in Type 2 Diabetes: NCT00972283 / NN1250-3582|2008-005777-35|U1111-1111-8648|2009-015816-17|U1111-1114-9067. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972283, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

186. Clinicaltrials.gov 2015. Comparison of NN5401 Versus Insulin Glargine, Both Combined With Metformin Treatment, in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT01045707 / NN5401-3590|2009-011271-78|U1111-1111-7178|2009-015839-33|U1111-1114-9237. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045707, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

187. Clinicaltrials.gov 2015. Comparison of NN5401 With Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes: NCT01009580 / NN5401-3592|2008-005768-15|U1111-1111-8545.

Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009580, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

188. Clinicaltrials.gov 2015. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: NCT01388361 / NN1250-3948|2011-001493-25|U1111-1120-2782. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

189. Clinicaltrials.gov 2015. Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00611884 / NN1250-1836. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611884, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

190. Clinicaltrials.gov 2015. Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Biphasic Insulin Aspart 30, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00613951 / NN5401-1792|2007-002462-35. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613951, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

191. Clinicaltrials.gov 2015. Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00614055 / NN5401-1791|2007-002476-33. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614055, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

192. Clinicaltrials.gov 2015. Dose Range Finding Study of MK-0941 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Insulin (MK-0941-007 AM3 EXT1 AM1)(TERMINATED): NCT00767000 / 0941-007|2008_557. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00767000, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

193. Clinicaltrials.gov 2015. DPP IV Inhibition Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes: NCT01472432 / IT 345461. Second University of Naples (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472432, abgerufen am:

16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

194. Clinicaltrials.gov 2015. Early Intermittent Intensive Insulin Therapy as an Effective Treatment of Type 2 Diabetes (RESET-IT Main Trial): NCT02192424 / 12-0263-A Main. Mount Sinai Hospital, Canada|Canadian Institutes of Health Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192424, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

195. Clinicaltrials.gov 2015. Early Intermittent Intensive Insulin Therapy as an Effective Treatment of Type 2 Diabetes (RESET-IT Pilot Study): NCT01755468 / 12-0263-A Pilot. Mount Sinai Hospital, Canada|Canadian Institutes of Health Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755468, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

196. Clinicaltrials.gov 2015. Effect of AC2993 Compared With Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Also Using Combination Therapy With Sulfonylurea and Metformin: NCT00082381 / H8O-MC-GWAA. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082381, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

197. Clinicaltrials.gov 2015. Effect of Dapagliflozin on 24-hour Blood Glucose in T2DM Patients Inadequately Controlled With Either Metformin Or Insulin: NCT02429258 / D1690L00026. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429258, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

198. Clinicaltrials.gov 2015. Effect of Exenatide Plus Metformin vs. Insulin Aspart Plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: NCT00434954 / H8O-SB-GWBN. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434954, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

199. Clinicaltrials.gov 2015. Effect of Metformin on Vascular and Mitochondrial Function in Type 1 Diabetes: NCT01813929 / 11-0693. University of Colorado, Denver|VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813929, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

200. Clinicaltrials.gov 2015. Effects of Exenatide and Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00097500 / 2993-114. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097500, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

201. Clinicaltrials.gov 2015. Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA): NCT02043054 / 0398 / 201200242278|2012-002422-78|U1111-1131-8802. University of Leicester|Novo Nordisk A/S|University Hospitals, Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

202. Clinicaltrials.gov 2015. Effects of Rosiglitazone and Metformin on Metabolism in Type 2 Diabetes: NCT02526615 / TurkuUH-ROSI. Turku University Hospital|SmithKline Beecham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526615, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

203. Clinicaltrials.gov 2015. Effects on Re-endothelialisation With Bydureon Treatment in Type 2 Diabetes Subjects: NCT02621489 / BY2015. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621489, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

204. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety of Basal Insulin Glargine Combination With Exenatide Bid vs Aspart30 in T2DM: NCT02467920 / ESR-14-10352. Huazhong University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467920, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

205. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination With Insulin Glargine and Metformin in Adults With Type 2 Diabetes: NCT01819129 / NN1218-3853|2010-024051-93|U1111-1118-2509|CTRI/2014/01/004285. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01819129, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

206. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Control on DPP-4 Inhibitor Therapy: NCT02027753 / LANTUL06638|U1111-1149-1632. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027753, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

207. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety of Insulin Glargine/ Lixisenatide Fixed Ratio Combination Compared to Insulin Glargine Alone and Lixisenatide Alone on Top of Metformin in Patients With T2DM: NCT02058147 / EFC12404|2013-003131-30|U1111-1148-4334. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058147, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

208. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety of Lixisenatide Versus Insulin Glulisine on Top of Insulin Glargine With or Without Metformin in Type 2 Diabetic Patients: NCT01768559 / EFC12626|2012-004096-38|U1111-1131-4936. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768559, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

209. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as add-on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes: NCT02128932 / NN9535-3625|2013-004392-12|U1111-1146-0211|NL47781.018.14. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128932, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

210. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT02305381 / NN9535-3627|2013-004502-26|U1111-1149-3738|JapicCTI-142729. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305381, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

211. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes: NCT02058160 / EFC12405|2013-003132-79|U1111-1148-4351. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058160, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

212. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy Of Autologous Bone Marrow Derived Stem Cell Transplantation In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus-2: NCT01065298 / ABMSCT2. Postgraduate Institute of Medical Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065298, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

213. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy of Exenatide Once Weekly and Once-Daily Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin Alone or in Combination With Sulfonylurea (DURATION - 3): NCT00641056 / H8O-MC-GWBR (DURATION - 3). AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641056, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

214. Clinicaltrials.gov 2015. Efficacy of Once-Weekly Exenatide Versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01003184 / H8O-EW-GWDL. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003184, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

215. Clinicaltrials.gov 2015. EMERALD: Effects of Metformin on Cardiovascular Function in Adolescents With Type 1 Diabetes: NCT01808690 / 12-1528|R56DK078645. University of Colorado, Denver|American Diabetes Association|National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808690, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

216. Clinicaltrials.gov 2015. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005): NCT02099110 / 8835-005. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

217. Clinicaltrials.gov 2015. Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control: NCT02104804 / D1680C00010|2014L00001. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104804, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

218. Clinicaltrials.gov 2015. Exenatide Compared With Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart in Patients With Type 2 Diabetes Using Sulfonylurea and Metformin: NCT00082407 / H8O-MC-GWAD. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082407, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

219. Clinicaltrials.gov 2015. Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes: NCT02365233 / 13-021. The University of Texas Medical Branch, Galveston (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

220. Clinicaltrials.gov 2015. Galvus (Vildagliptin) vs Placebo in Combination With Metformin and Insulin: NCT01757587 / 2011-001813-14. Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757587, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

221. Clinicaltrials.gov 2015. Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?: NCT01215331 / 08-057. Université de Sherbrooke|Fonds de la Recherche en Santé du Québec (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215331, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

222. Clinicaltrials.gov 2015. Insulin Resistance and Mild Cognitive Impairment (IRMCI) Study: NCT02409238 / MCI-LM 3. SingHealth Polyclinics|National University, Singapore|Singapore General Hospital|Changi General Hospital|National University Hospital, Singapore|Singapore Clinical Research Institute|Agency for Science, Technology and Research|Khoo Teck Puat Hospital|Duke (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409238, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

223. Clinicaltrials.gov 2015. Investigating Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 50 Twice Daily Versus Biphasic Human Insulin 50 Twice Daily Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus:

NCT01892020 / BIASP-4058|U1111-1137-2342. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892020, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

224. Clinicaltrials.gov 2015. JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients: NCT01269996 / CRE-2010.523. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

225. Clinicaltrials.gov 2015. Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment: NCT01099618 / IRB00026272. Dawn Smiley MD|Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099618, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

226. Clinicaltrials.gov 2015. Metformin to Augment Low Milk Supply (MALMS) Study: NCT02179788 / Cin_002_MALMS|IRB protocol number 2012-2333. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati|University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179788, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

227. Clinicaltrials.gov 2015. Metformin to Treat Obesity in Children With Insulin Resistance: NCT00005669 / 000134|00-CH-0134. Jack Yanovski, M.D.|Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development |National Institutes of Health Clinical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005669, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

228. Clinicaltrials.gov 2015. Pharmacodynamic Effects of Lixisenatide Compared to Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Not Adequately Controlled With Insulin Glargine With or Without Metformin: NCT01596504 / PDY12625|2012-000027-40|U1111-1124-1364. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596504, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

229. Clinicaltrials.gov 2015. Phase II Safety and Efficacy Study of Oral ORMD-0801 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02496000 / ORA-D-007. Oramed L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496000, abgerufen am:

16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

230. Clinicaltrials.gov 2015. Phase III Study to Evaluate Safety and Efficacy of Added Exenatide Versus Placebo to Titrated Basal Insulin Glargine in Inadequately Controlled Patients With Type II Diabetes Mellitus: NCT02229383 / D5553C00002|2014-003502-33. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229383, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

231. Clinicaltrials.gov 2015. Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga: NCT02561130 / REMIT-Dapa. Population Health Research Institute|AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561130, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

232. Clinicaltrials.gov 2015. Remission Evaluation of Metabolic Interventions in Type 2 Diabetes (REMIT Pilot Trial): NCT01181674 / REMIT Pilot|Control # 139433, 143584|10-346. Population Health Research Institute|Hamilton Health Sciences Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181674, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

233. Clinicaltrials.gov 2015. Remission Evaluation of Metabolic Interventions in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita): NCT02623998 / REMIT-Sita. Population Health Research Institute|Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623998, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

234. Clinicaltrials.gov 2015. RISE Adult Medication Study: NCT01779362 / RISE Adult|5U01DK094406-02. RISE Study Group|National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779362, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

235. Clinicaltrials.gov 2015. RISE Pediatric Medication Study: NCT01779375 / RISE Pediatric|5U01DK094406-02. RISE Study Group|National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779375, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

236. Clinicaltrials.gov 2015. Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006): NCT02036515 / 8835-006|2013-003697-26|B1521015. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

237. Clinicaltrials.gov 2015. Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin: NCT00757588 / CV181-057|Eudract-2008-001089-10. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757588, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

238. Clinicaltrials.gov 2015. Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Multiple Oral Bedtime Doses of ORMD-0801 in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): NCT01889667 / ORA-D-009|ORMD-0801. Oramed L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889667, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

239. Clinicaltrials.gov 2015. Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D: NCT02607410 / MERS2015. University of Sao Paulo General Hospital|Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607410, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

240. Clinicaltrials.gov 2015. Sitagliptin + Metformin Compared to Metformin Monotherapy and Placebo in Women With a Recent GDM: NCT01856907 / RP13-009. Woman's|Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856907, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

241. Clinicaltrials.gov 2015. Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051): NCT00395343 / 0431-051|MK0431-051|2006_532. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

242. Clinicaltrials.gov 2015. Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes: NCT01845831 / IRB00063642. Emory University|Merck Sharp & Dohme Corp.|Temple University|University of Michigan|Ohio University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845831, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

243. Clinicaltrials.gov 2015. Study of Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Insulin Therapy in T2DM Patients: NCT02002221 / CLAF237A1405. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002221, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

244. Clinicaltrials.gov 2015. Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260): NCT01462266 / 0431-260. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462266, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

245. Clinicaltrials.gov 2015. Study to Assess Safety & Efficacy of Sitagliptin as Initial Oral Therapy for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Participants. (MK-0431-083): NCT01485614 / 0431-083. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485614, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

246. Clinicaltrials.gov 2015. The Effect of Simple Basal Insulin Titration, Metformin Plus Liraglutide for Type 2 Diabetes With Very Elevated HbA1c - The SIMPLE Study: NCT01966978 / STU 072013-030. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966978, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

247. Clinicaltrials.gov 2015. the Efficacy of Acarbose and Metformin on Blood Glucose Fluctuation When Combined With Premix Insulin: NCT02438397 / BHC-17782. Shanghai 6th People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438397, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

248. Clinicaltrials.gov 2015. The Health Influences of Puberty (HIP) Study: NCT01775813 / 07-0988|Protocol 914|1-11-JF-23|5K12HD057022. University of Colorado, Denver|American Diabetes Association|National Institutes of Health |Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development |Children's Hospital Colorado (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775813, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

249. Clinicaltrials.gov 2015. Trial to Compare NNC0123-0000-0338 in a Tablet Formulation and Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Currently Treated With Oral Antidiabetic Therapy: NCT02470039 / NN1953-4163|2014-002716-16|U1111-1158-3620. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470039, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

250. Clinicaltrials.gov 2015. Ursodiol on Insulin Sensitivity, Gastric Emptying and Body Weight With Type 2 Diabetes on Metformin: NCT02033876 / 13-004908. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033876, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

251. Clinicaltrials.gov 2015. Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin: NCT01871558 / CLAF237AFR07. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871558, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

252. EU-Clinical Trials Register 2004. 4T study Treating to Target in Type 2 Diabetes A 36-month, Multi-centre, Open-label, Randomised, Parallel-group Trial Comparing the Safety, Efficacy and Durability of Adding a Basal Insulin versus .: 2004-000514-38 / NN304-1613. Novo Nordisk Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000514-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

253. EU-Clinical Trials Register 2004. A 28-Week Extension to a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with LAF237 (50 mg qd or bid) to Placebo as Add-On Therapy in Patien.: 2004-002757-31 / CLAF237A 2303E1. Novartis Sverige AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-

002757-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

254. EU-Clinical Trials Register 2004. A Phase 3, randomized, open label, comparator-controlled, parallel-group, multicentre study to compare the effects of exenatide and insulin glargine on beta cell function and cardiovascular risk ma.: 2004-000577-65 / 2993-114. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000577-65, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

255. EU-Clinical Trials Register 2004. Vergleich der Effektivität von Insulin Aspart und Normalinsulin bei Typ 2 Diabetikern hinsichtlich des postprandialen Stoffwechsels während zwei aufeinanderfolgender Mahlzeiten. Die Huckepack Studie: 2004-002455-13 / TCW-01-04. Dept. of Internal Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002455-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

256. EU-Clinical Trials Register 2005. A 16-Week Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multicentre, Placebo- and Active- (Metformin) Controlled Study to Evaluate the Effect on Whole Body Insulin Sensitivity of Tesaglitazar Therapy w.: 2004-000350-24 / D6160C09999. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000350-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

257. EU-Clinical Trials Register 2005. A multi-national, open labelled, randomised, stratified, parallel group 36 week comparison of twice daily Biphasic Insulin Aspart 30 versus thrice daily Biphasic Insulin Aspart 50 and 70 all in com.: 2004-002778-50 / BIAsp-1440. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002778-50, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

258. EU-Clinical Trials Register 2005. Comparison of three therapeutic strategies for treating type 2 diabetes mellitus patients poorly controlled with basal insulin associated with oral antidiabetic drugs: 2004-002036-25 / HMR1964A/3506. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002036-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

259. EU-Clinical Trials Register 2005. Effect of three doses of nasal glp-1 versus placebo on postprandial hyperglycaemia in type 2 diabetes: 2005-003760-38 / E7001-H001. Sten Madsbad (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003760-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

260. EU-Clinical Trials Register 2005. Efficacy of Exenatide Compared with Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Using Metformin or Sulfonylurea for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy: 2004-000349-40 / H8O-MC-GWAO. ELI LILLY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000349-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

261. EU-Clinical Trials Register 2005. Study to Determine if The Cardiovascular risk indices in Type 2 diabetes are similar for Polycystic Ovarian Syndrome, and whether they may be modified by Therapy: 2005-000461-18 / PCOS/DM/1. University of Hull (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000461-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

262. EU-Clinical Trials Register 2006. A 52-week extension to a multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to metformin up to 1000 mg bid in drug naïv.: 2004-002136-25 / CLAF237A2309E1. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002136-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

263. EU-Clinical Trials Register 2006. A Long-Term, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety of SYR110322 (SYR-322) in Subjects with Type 2 Diabetes: 2005-004672-20 / SYR-322-OLE-012. Takeda Global Research & Development Center, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004672-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

264. EU-Clinical Trials Register 2006. “A Multi-Center, Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability

of Denagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus": 2006-002157-79 / DPB107246. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002157-79, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

265. EU-Clinical Trials Register 2006. A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled dose-ranging phase 2 study to investigate efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of RO4389620 in patients with type 2 diabe.: 2005-002908-42 / BM18249. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002908-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

266. EU-Clinical Trials Register 2006. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study To Evaluate Efficacy, Safety And Tolerability Of Oral GW677954 Capsules (2.5, 5, 10, 15 And 20 Mg On.: 2006-001275-38 / ADG20001. GlaxoSmithKline Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001275-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

267. EU-Clinical Trials Register 2006. A Prospective, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety in Subjects With Type 2 Diabetes Receiving Subcutaneous Basal Insulin and Prandial I.: 2006-000305-35 / MKC-T1-102. Mannkind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000305-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

268. EU-Clinical Trials Register 2006. A randomised, double-blind, placebo-controlled, five parallel groups study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (1mg, 5mg and 10mg administered orally once daily) over 12 weeks as ad.: 2005-004597-24 / 1218.6. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004597-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

269. EU-Clinical Trials Register 2006. A randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study to compare the effect of 24 weeks treatment with a fixed combination

therapy of vildagliptin and metformin to the individual monothe.: 2006-002794-51 / CLMF237A2302 including amd 2. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002794-51, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

270. EU-Clinical Trials Register 2006. A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERA®) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUS®) IN PATIE.: 2006-004421-28 / A2171084. [Editor is missing!]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004421-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

271. EU-Clinical Trials Register 2006. An evaluation of the safety and effectiveness of combination therapy using the thiazolidinedione pioglitazone alongside insulin in type 2 diabetes mellitus: 2006-001982-41 / RAE04. Bradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001982-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

272. EU-Clinical Trials Register 2006. ASSESSMENT OF EFFECTS OF A 12-MONTH TREATMENT WITH METFORMIN ON INSULIN ACTION AND SECRETION IN WOMEN WITH PRIOR GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (GDM): 2005-000899-40 / Guid/05/Met-GDM/001. GUIDOTTI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000899-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

273. EU-Clinical Trials Register 2006. COMPARISON OF TWO THERAPEUTIC STRATEGIES FOR TREATING TYPE 2 DIABETIC PATIENTS POORLY CONTROLLED WITH BASAL INSULIN ASSOCIATED WITH ORAL ANTIDIABETIC DRUGS: 6-MONTH PROOF OF CONCEPT STUDY: 2005-002614-38 / HMR1964A/4002. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002614-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

274. EU-Clinical Trials Register 2006. Double-blind, randomized, multicenter, parallel-group study to evaluate the effects of pioglitazone on metabolic syndrome in patients with

type 2 diabetes treated with metformin: 2006-000725-54 / PIOc/LAN07/TIF. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000725-54, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

275. EU-Clinical Trials Register 2006. Ensayo PRIME DT2: Regímenes prandiales-basales de Insulina para mejorar la glucemia post-pandrial en Diabetes Tipo 2.Comparación de dos enfoques con terapia basal y en bolo en pacientes con Diabete.: 2006-002519-28 / F3Z-MC-IOOX. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002519-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

276. EU-Clinical Trials Register 2006. GALLANT 8 - A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Tesaglitazar Therapy when Added to the Th.: 2004-000348-25 / D6160C00031. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000348-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

277. EU-Clinical Trials Register 2006. Impact of exercise training and insulin treatment in patients with type 2 diabetes treated with metformin: 2006-003269-15 / 34973328. Karolinska University hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003269-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

278. EU-Clinical Trials Register 2006. Inhaled pre-prandial human insulin with the AERx® iDMS plus metformin versus rosiglitazone plus metformin in type 2 diabetes: a 26-week, open-label, multicentre, randomised, parallel trial to inves.: 2006-000796-15 / NN1998-1390. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000796-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

279. EU-Clinical Trials Register 2006. LIMIT: Lowering the Incidence of vascular complications with Metformin in patients with Impaired glucose tolerance and a recent TIA or minor ischemic stroke: a phase 2, randomized, controlled trial: 2006-005772-41 / LIMIT phase 2 version 1.0. investigator-driven research: Erasmus MC, Neurovascular

Section (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005772-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

280. EU-Clinical Trials Register 2006. Long term double blind comparison of gliclazide MR (30 to 120 mg daily per os) and rosiglitazone (4 to 8 mg daily per os) given in combination with metformin in type 2 diabetic patients.A 2-year in.: 2006-001240-30 / CL3-05702-013. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001240-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

281. EU-Clinical Trials Register 2006. Long term effects of DPP-IV inhibitor treatment on the secretion and action of the incretin hormones in patients with type 2 diabetes: 2006-002950-32 / 1502. Hospital G. U. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002950-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

282. EU-Clinical Trials Register 2006. Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin: 2005-005448-21 / H8O-EW-GWBE. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005448-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

283. EU-Clinical Trials Register 2006. Multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, dose ranging phase 2 study to investigate efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of the DPP-IV inhibitor RO0730699 in patient.: 2004-004529-84 / BM18106. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004529-84, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

284. EU-Clinical Trials Register 2006. TARGET GLYCEMIC CONTROL AND THE INCIDENCE OF DOCUMENTED SYMPTOMATIC HYPOGLYCEMIA IN INSULIN NAÏVE SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES FAILING ON ORAL HYPOGLYCEMIC AGENT(S) AND TREATED WITH LANTUS (INSUL.: 2006-000324-13 / LANTU-C-00579. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-

000324-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

285. EU-Clinical Trials Register 2006. Therapeutic implications of the effects of oral hypoglycaemic therapy on the enteroinsular axis in type 2 diabetes: 2005-004748-30 / GLP-1(7-36). Royal Victoria Hospital Belfast (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004748-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

286. EU-Clinical Trials Register 2006. Treatment Strategies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Achieving Glycemic Control while on Therapy with Premixed Insulin Analogues and Metformin: A Comparison of Insulin Lispro MM Inte.: 2006-003076-35 / F3Z-VI-S019. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003076-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

287. EU-Clinical Trials Register 2007. 2007-003393-25 / LANTU_L_02673. sanofi-aventis s. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003393-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

288. EU-Clinical Trials Register 2007. A 13-week Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial Assessing the Safety, Tolerability and Efficacy of AVE0010 in Metformin-Treated Subjects with Type 2 Diabe.: 2006-002847-96 / DRI6012. Sanofi aventis US Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002847-96, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

289. EU-Clinical Trials Register 2007. A 1-YEAR, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CP-945,598 IN THE TREATMENT OF OVERWEIGHT, ORAL AGENT-TREATED SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABET.: 2006-005192-18 / A5351022. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

290. EU-Clinical Trials Register 2007. A 24-week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre, Active-Controlled (Metformin or Metformin Combined with Fenofibrate) Study to Evaluate the Lipid Metabolic Effects, Glycaemic Effec.: 2004-002550-56 / D6160C00003. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002550-56, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

291. EU-Clinical Trials Register 2007. A Dose-Ranging Study of GSK189075 versus Placebo in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Subjects taking Metformin: 2006-004695-12 / KG2107735. GlaxoSmithKline Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004695-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

292. EU-Clinical Trials Register 2007. A Multi-center, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Panel Study to Assess the Safety, Tolerability, and Glucose-Lowering Efficacy of MK-0893 in Patients With Type 2 Diabetes Me.: 2005-003869-17 / 0893-005. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003869-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

293. EU-Clinical Trials Register 2007. A Multicenter, Double-Blind, Placebo and Active Controlled, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin 100mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes Wit.: 2006-001335-22 / 0431-801. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001335-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

294. EU-Clinical Trials Register 2007. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glyc.: 2004-002159-16 / 0431-024. Suomen MSD Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

295. EU-Clinical Trials Register 2007. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin to Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Me.: 2006-001392-37 / 0431-053. Merck Sharp & Dohme GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001392-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

296. EU-Clinical Trials Register 2007. A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid to pioglitazone 30 mg daily as add-on therapy in patients wi.: 2005-002199-14 / CLAF237A2354. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002199-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

297. EU-Clinical Trials Register 2007. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with Vildagliptin 100 mg qd to Placebo as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes I.: 2006-001138-42 / CLAF237A23103. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001138-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

298. EU-Clinical Trials Register 2007. A multicenter, open label, extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of RO4389620 in type 2 diabetic patients from studies BM18248 or BM18249: 2005-004268-21 / NC19794. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004268-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

299. EU-Clinical Trials Register 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control: 2005-000407-34 / 0431-036. MSD (Norge) AS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

300. EU-Clinical Trials Register 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemi.: 2005-000093-50 / 0431-035. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

301. EU-Clinical Trials Register 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metfor.: 2004-000312-93 / 0431-020. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

302. EU-Clinical Trials Register 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Insulin in Subjects with Type 2 Diabetes: 2005-004671-38 / SYR-322-INS-011. Takeda Global Research & Development Center, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004671-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

303. EU-Clinical Trials Register 2007. A phase IIa, placebo controlled, randomized, cross-over study to evaluate the effects of DM-83 on a meal tolerance test in subjects with type 2 diabetes mellitus: 2007-004837-41 / DM-83-07. DiaMedica Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004837-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

304. EU-Clinical Trials Register 2007. A Phase IIb/III Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK-0364 in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): 2006-002544-28 / 0364-011. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002544-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

305. EU-Clinical Trials Register 2007. A prospective, single center, double blind, placebo controlled study of adipocytokines, adipose tissue gene expression and hepatic

insulin clearance in the therapeutic response to vildagliptin in man: 2007-003370-26 / CLAF237ADE03. Charite Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003370-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

306. EU-Clinical Trials Register 2007. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of a fixed combination of fenofibrate and metformin vs rosiglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia: 2005-006060-63 / C LF23-0121 05 01. FOURNIER Laboratories Ireland Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006060-63, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

307. EU-Clinical Trials Register 2007. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RIVOGLITAZONE AS MONOTHERAPY TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: 2006-005047-28 / CS0011-A-U301. DAIICHI SANKYO PHARMA DEVELOPMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005047-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

308. EU-Clinical Trials Register 2007. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study to Evaluate the Effect of Tesaglitazar 1 mg once daily on the Pharmacokinetics of Metformin Following Addition of Tesaglitazar to Me.: 2005-004032-48 / D6160C00058. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004032-48, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

309. EU-Clinical Trials Register 2007. A randomized, double-blind, placebo-controlled, five parallel group study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (0.5 mg, 2.5 mg and 5.0 mg administered orally once daily) over 12 week.: 2006-002311-27 / 1218.5. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002311-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

310. EU-Clinical Trials Register 2007. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study evaluating the safety and pharmacokinetics of 5 and 10 µg AVE0010 single doses and the efficacy, safety and pharmacokinetics of A.: 2006-003138-13 / PDY6797. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003138-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

311. EU-Clinical Trials Register 2007. A single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to assess the effect of vildagliptin on the incretin effect in patients with type 2 diabetes treated with metformin: 2006-001219-31 / CLAF237A2387. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001219-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

312. EU-Clinical Trials Register 2007. A study to examine the influence of repaglinide on the 'incretin effect' and oxidative damage associated with postprandial: 2006-005331-25 / cru001-06. Swansea NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005331-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

313. EU-Clinical Trials Register 2007. An open label, multicenter trial assessing the acceptability of a new fixed dose combination of fenofibrate 80 mg bid and metformin 1000 mg bid in patients with type 2 diabetes (T2DM) and dyslipide.: 2006-002848-28 / C LF23-0121 06 02. FOURNIER Laboratories Ireland Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002848-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

314. EU-Clinical Trials Register 2007. An Open-label, Multi-Centre and Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar 1 mg in patients with Type 2 Diabetes: 2004-002549-11 / D6160C00038. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002549-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

315. EU-Clinical Trials Register 2007. Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic

Patients with inadequate Metabolic Control: 2006-002354-30 / ATS K019 / D-Pio-109. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002354-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

316. EU-Clinical Trials Register 2007. Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic .: 2006-001938-41 / H8O-SB-GWBN(a). Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001938-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

317. EU-Clinical Trials Register 2007. Effect of Prandial Treatment with Insulin Glulisine compared to Regular Human Insulin on Postprandial Endothelial Function and Microvascular Stress in Type 2 Diabetic Patients: 2006-005127-42 / APIDR_L_01896. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005127-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

318. EU-Clinical Trials Register 2007. Effects of insulin treatment on postprandial platelet activation in patients with NIDDM: a placebo-controlled dose-response study with insulin aspart (Novorapid®): 2006-007031-27 / INS-001. Karolinska Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007031-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

319. EU-Clinical Trials Register 2007. Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos para demostrar el efecto de 12 semanas de tratamiento con una combinación inicial 100 mg de Vildagliptina qd y 1.000 mg de metf.: 2006-005969-18 / CLAF237A23122. Novartis Farmacéutica S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005969-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

320. EU-Clinical Trials Register 2007. Inhaled human insulin with the AERx® iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes: an eighteen-week, open-label, multicentre, rando.: 2006-004623-12 / NN1998-1787. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004623-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

321. EU-Clinical Trials Register 2007. Levemir® in ageing patients with type 2 diabetes A seven-month open-labelled randomised multi-centre two-group parallel trial comparing administration of insulin detemir once daily in the morning.: 2006-006589-41 / NN304-1808. Novo Nordisk Pharmaceutique S.A.S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006589-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

322. EU-Clinical Trials Register 2007. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5): Effects on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride and metformin versus glimepiride and .: 2005-003415-71 / NN2211-1697. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003415-71, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

323. EU-Clinical Trials Register 2007. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ranging phase 2 study to investigate efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of the DPP-IV inhibitor RO4876904 in patient.: 2007-001257-25 / BC20779. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001257-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

324. EU-Clinical Trials Register 2007. Multicenter, open, pragmatic, randomized trial comparing the efficacy of 3 different lifestyle interventions after addition of sitagliptin to patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequ.: 2007-000755-33 / 0431-078. Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

325. EU-Clinical Trials Register 2007. One Year, Open-Label Outpatient, Parallel Group Trial Assessing the Impact of the Availability of Inhaled Insulin (Exubera®) on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Po.: 2004-001258-94 / A2171018. Pfizer Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001258-94, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

326. EU-Clinical Trials Register 2007. Randomized, controlled, parallel-group study to investigate the clinical effictiveness of early insulin treatment in patients with latent autoimmune diabetes in adults [LADA]: 2006-004662-14 / S06 GenMed601. Swansea NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004662-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

327. EU-Clinical Trials Register 2007. STUDY OF PITAVASTATIN 4 MG vs. ATORVASTATIN 20 MG (FOLLOWING UP-TITRATION) IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND COMBINED DYSLIPIDEMIA: 2005-001038-34 / NK-104-305. Kowa Research Europe Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001038-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

328. EU-Clinical Trials Register 2007. The effect of insulin detemir on energy balance, postprandial nutrient handling, body fat distribution,and adipose tissue metabolism and gene expression in patients with type 2 diabetes: 2007-003085-17 / EC/2007/49/PGMS. University of Surrey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003085-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

329. EU-Clinical Trials Register 2007. Weight gain, eating patterns, and development of body composition during initiation of basal insulin therapy: a comparison of insulin detemir and insulin glargine: 2007-000353-65 / N-ISP-1. University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000353-65, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

330. EU-Clinical Trials Register 2008. 52-week, open, randomized, multinational, multicenter clinical trial comparing insulin glulisine in combination with insulin glargine in an intensified insulin regimen to a two-injection convention.: 2004-001287-49 / HMR1964A/3504. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001287-49, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

331. EU-Clinical Trials Register 2008. A 12-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of MTP Inhibitor JNJ-16269110: 2007-000031-26 / R256918DIA2001. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000031-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

332. EU-Clinical Trials Register 2008. A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, all in combination with metf.: 2007-002462-35 / NN5401-1792. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002462-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

333. EU-Clinical Trials Register 2008. A 26 week randomised, open labelled, parallel group, multi-national, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin .: 2008-001050-40 / NN304-3511. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

334. EU-Clinical Trials Register 2008. A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapaglif.: 2007-005220-33 / D1690C00004. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

335. EU-Clinical Trials Register 2008. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control: 2007-000019-27 / 0431-049. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000019-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

336. EU-Clinical Trials Register 2008. A multi-center, double-blind, randomized, parallel group, placebo-controlled 12-week study to investigate glycemic parameters of efficacy, safety/ tolerability and pharmacokinetics of five dose lev.: 2008-001249-24 / BC21587. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001249-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

337. EU-Clinical Trials Register 2008. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo and Active Comparator Controlled Dose Range Finding Study in MK-0893 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control: 2007-001691-36 / 0893-008. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001691-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

338. EU-Clinical Trials Register 2008. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with Vildagliptin 100 mg qd or Metformin 1500 mg daily in Elderly Drug Naïve Patients wi.: 2006-002466-19 / CLAF237A2398. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002466-19, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

339. EU-Clinical Trials Register 2008. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxaglip.: 2006-000006-23 / CV181039. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000006-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

340. EU-Clinical Trials Register 2008. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the glucose lowering effect, safety and tolerability of a 24 week treatment with Vildagliptin 100 mg o.a.d. versus place.: 2007-000538-37 / CLAF237ADE02. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000538-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

341. EU-Clinical Trials Register 2008. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3b Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin in Combination with Metformin in Subjects with .: 2008-001089-10 / CV181-057. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001089-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

342. EU-Clinical Trials Register 2008. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to placebo, in patients with type 2 diabetes m.: 2008-001744-39 / BC20963. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001744-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

343. EU-Clinical Trials Register 2008. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of the Combination of SYR-322 (SYR110322) and Pioglitazone HCl (ACTOS) in Subjects wit 000694-30 / 01-05-TL-322OPI-001. Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000694-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

344. EU-Clinical Trials Register 2008. A multi-national, open-labelled, randomised, parallel group, 4 week run-in and 26 weeks treat-to-target comparison of biphasic insulin aspart 30 once daily versus insulin glargine once daily both i.: 2006-003288-29 / BIAsp-1731. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003288-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

345. EU-Clinical Trials Register 2008. A Phase 1, Repeated Single-Dose, Double Blind, Randomized Five Treatment Controlled Safety and Pharmacological Response Evaluation Trial of MKC253 Inhalation Powder in Adult Male and Postmenopausal.: 2007-003430-42 / MKC-253-002. Mannkind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003430-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

346. EU-Clinical Trials Register 2008. A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate Weekly Treatment with SYR-472 in Subjects with Type 2 Diabetes: 2007-000240-27 / 01-06-TL-SYR472-007. Takeda Global Research & Development Centre Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000240-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

347. EU-Clinical Trials Register 2008. A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF 12-WEEK ADMINISTRATION OF PF-00734200 TO SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS .: 2007-007588-26 / A7941006. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007588-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

348. EU-Clinical Trials Register 2008. A Phase 2A, Randomized, Placebo-controlled, Parallel group, Multiple-dose study to evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 12-week oral administration of PF-00734200 tablets to subjects w.: 2007-001922-28 / A7941005. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001922-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

349. EU-Clinical Trials Register 2008. A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin in Combination with Metformin or Technos.: 2006-002245-36 / MKC-TI-103. Mannkind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002245-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

350. EU-Clinical Trials Register 2008. A phase IIa, placebo controlled, randomized, cross-over study to evaluate the effects of DM-99 on a meal tolerance test in subjects with type 2 diabetes mellitus: 2007-005744-24 / DM-99-07. DiaMedica Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005744-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

351. EU-Clinical Trials Register 2008. A Phase IIb/III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose- Range Finding Clinical Trial of MK-0941 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control o.: 2008-002121-36 / 0941-007. MSD Finland Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002121-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

352. EU-Clinical Trials Register 2008. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin (MK-0431) to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inade.: 2006-005051-15 / 0431-051. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005051-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

353. EU-Clinical Trials Register 2008. A Prospective Randomized Trial to Compare Basal Bolus therapies that use either Insulin Lispro Protamine Suspension or Insulin Glargine together with Lispro Insulin in Patients with Type 2 Diabetes: 2007-004864-29 / F3Z-EW-IOPJ. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004864-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

354. EU-Clinical Trials Register 2008. A randomised placebo-controlled trial of metformin on progression of carotid atherosclerosis in non-diabetic patients with cardiovascular disease treated with conventional risk reducing agents: 2008-002169-30 / GlaMet1. Greater Glasgow Health Board, Research and Development Department (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002169-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

355. EU-Clinical Trials Register 2008. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of a fixed combination of fenofibrate and metformin vs metformin alone in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia .: 2006-000924-15 / C LF23-0121 06 01. FOURNIER Laboratories Ireland Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000924-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

356. EU-Clinical Trials Register 2008. A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, dose-response, multicentre, multinational study evaluating the efficacy and safety of AVE2268 administered either twice daily (breakf.: 2006-001843-74 / DRI6738. Sanofi-Synthelabo Recherche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001843-74, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

357. EU-Clinical Trials Register 2008. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RIVOGLITAZONE AS MONOTHERAPY TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: 2007-005263-97 / CS0011-A-U302. DAIICHI SANKYO PHARMA DEVELOPMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005263-97, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

358. EU-Clinical Trials Register 2008. Combination therapy of insulin glargine and sitagliptin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled by a previous treatment with metformin and either insulin glargine or sitagliptin .: 2008-000521-19 / EXT_LANTU_C_02761. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000521-19, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

359. EU-Clinical Trials Register 2008. Comparación de un régimen de insulina lispro premezclada (proporción baja, 25/75; y proporción media, 50/50) con un régimen de inyecciones separadas de insulina basal y en bolos, en pacientes con d.: 2007-005061-36 / F3Z-EW-S020. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005061-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

360. EU-Clinical Trials Register 2008. Effect of glicemia normalization in fasting conditions by insulinic intensive treatment on frequency of restenosis after periferic angioplastic in patients affected by diabetes mellitus type II: 2008-000686-30 / LIMBISCHEMIA. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000686-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

361. EU-Clinical Trials Register 2008. Effect of prandial treatment with insulin VIAjectTM compared to regular human insulin and insulin lispro on postprandial endothelial function and microvascular stress in type 2 diabetic patients: 2008-001184-11 / VIAject-15J. Biodel Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001184-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

362. EU-Clinical Trials Register 2008. Effects of ezetimibe in association with statins on postprandial lipemia in type 2 diabetic patients: 2008-000824-20 / 239/2007. UNIVERSITA` DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000824-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

363. EU-Clinical Trials Register 2008. Effekten af Nexium og Cardi 04- Yoghurt på insulin sekretion og - virkning samt CVD risikofatorer associeret med insulinresistens syndromet for patienter med type 2 diabetes - Et randomiseret, dobb.: 2007-004052-37 / 15852. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004052-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

364. EU-Clinical Trials Register 2008. Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea: 2007-002957-22 / H80-MC-GWBR. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002957-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

365. EU-Clinical Trials Register 2008. Ensayo clínico abierto y aleatorizado con tres grupos paralelos con ajuste de dosis y 16 semanas de tratamiento para comparar la administración una vez al día de insulina SIAC 30(B), SIAC 45(B) e .: 2007-002476-33 / NN5401-1791. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002476-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

366. EU-Clinical Trials Register 2008. Estudio PERSISTENT: Estudio prospectivo y aleatorizado en el que se compara la suspensión de insulina lispro con protamina con la

insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben medi.: 2007-002418-20 / F3Z-MC-IOPE. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002418-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

367. EU-Clinical Trials Register 2008. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metf.: 2005-003417-32 / NN2211-1572. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003417-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

368. EU-Clinical Trials Register 2008. METFORMIN VS PLACEBO IN NEWLY DIAGNOSED TYPE 1 DIABETES MELLITUS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL: 2008-005797-12 / FARM7ESACX. AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE POLICLINICO CONSORZIALE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005797-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

369. EU-Clinical Trials Register 2008. Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis: 2008-001663-11 / Nauck-2008-1. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

370. EU-Clinical Trials Register 2008. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes: 2008-000854-11 / H80-MC-GWCH. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000854-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

371. EU-Clinical Trials Register 2008. Superioridad de insulina glargina Lantus frente a NPH: “Tratar hasta alcanzar la Normoglucemia”. Comparación del efecto de insulina glargina vs insulina NPH en pacientes con diabetes mellitus de t.: 2007-006640-22 /

LANTU_C_02762. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006640-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

372. EU-Clinical Trials Register 2008. Superiority study of insulin glargine over sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes treated with metformin and not adequately controlled: 2008-000516-32 / LANTU_C_02761. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000516-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

373. EU-Clinical Trials Register 2008. The COMPLETE T2D Trial: COMParison of Insulin Lipsro Protamine Suspension and DETEmir in Type 2 Diabetes Mellitus: Treat-to-Target Comparison of Two Basal Insulin Analogs (Insulin Lispro Protamine.: 2007-002150-39 / F3Z-MC-IOOY. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002150-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

374. EU-Clinical Trials Register 2008. The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, parallel-group.: 2007-005317-19 / NN2211-1842. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005317-19, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

375. EU-Clinical Trials Register 2008. The effect of metformin on weight and cardiovascular risk markers in abdomenally obese subjects with impaired fasting glucose previously treated for 12 months with either rimonabant or placebo: 2008-004497-40 / METIGT2008. Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004497-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

376. EU-Clinical Trials Register 2008. Veränderungen der endogenen Insulin- und Glukagonsekretion während einer basalen Insulin-Substitution: 2008-002117-46 / 08-BO-LSBE. Medizinische Klinik I, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002117-46, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E5.

377. EU-Clinical Trials Register 2009. A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metform.: 2008-004916-12 / D1690C00007. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

378. EU-Clinical Trials Register 2009. A 4-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Evaluate The Efficacy and Safety of Saxagliptin in Comparison to Placebo as Add-on Treatment to Metformin XR in .: 2008-000976-26 / CV181-066. BRISTOL-M SQUIBB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000976-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

379. EU-Clinical Trials Register 2009. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Determine the Efficacy and Safety of the Addition of SYR-322 25 mg versus Dose Titration from 30 mg to 45 mg of ACTOS® Pioglitazone HCl in Subjects .: 2006-006025-73 / 01-06-TL-322OPI-004. Takeda Global Research & Development Centre Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006025-73, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

380. EU-Clinical Trials Register 2009. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in.: 2008-007444-34 / SYR-322_305. Takeda Global Research & Development Centre Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007444-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

381. EU-Clinical Trials Register 2009. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing SYR-322 Alone and Combination SYR-322 with Pioglitazone versus Placebo on Postprandial Lipids in Subject.: 2007-000486-38 / SYR-322_301. Takeda Global Research & Development Centre Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000486-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

382. EU-Clinical Trials Register 2009. A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind t.: 2008-000641-54 / 1245.10. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

383. EU-Clinical Trials Register 2009. A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0893 in Combination With Sitagliptin or in Combination With Me.: 2007-006074-28 / 0893-015. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006074-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

384. EU-Clinical Trials Register 2009. A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, .: 2008-000640-14 / 1245.9. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000640-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

385. EU-Clinical Trials Register 2009. A phase III randomised, double-blind parallel group extension study to investigate the safety and efficacy of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 50.: 2008-008494-59 / 1218.52. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008494-59, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

386. EU-Clinical Trials Register 2009. A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of Linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic pa.: 2008-008296-33 / 1218.36. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008296-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

387. EU-Clinical Trials Register 2009. A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Pat.: 2007-004137-42 / 0431-066. Merck Sharp & Dohme GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004137-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

388. EU-Clinical Trials Register 2009. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabete.: 2007-000145-35 / 0431-803. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

389. EU-Clinical Trials Register 2009. A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin 5 mg administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with .: 2009-013289-20 / 1218.61. Boehringer Ingelheim France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013289-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

390. EU-Clinical Trials Register 2009. A placebo-controlled trial of insulin therapy with or without adjuvant metformin in patients with cystic fibrosis-related diabetes: 2009-009875-37 / CF200901. Staf Longziekten (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009875-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

391. EU-Clinical Trials Register 2009. A randomised double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group study investigating the efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy .: 2009-013549-27 / 1218.62. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013549-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

392. EU-Clinical Trials Register 2009. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient .: 2007-002457-24 / 1218.17. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002457-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

393. EU-Clinical Trials Register 2009. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient .: 2007-002450-28 / 1218.18. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002450-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

394. EU-Clinical Trials Register 2009. A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects wit.: 2009-009500-39 / H8O-EW-GWDM. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009500-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

395. EU-Clinical Trials Register 2009. A randomized, double blind, placebo controlled study evaluating the glycemic effect of rimonabant added to metformin in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin monoth.: 2007-004833-40 / EFC10518. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004833-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

396. EU-Clinical Trials Register 2009. A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared Wit.: 2009-009320-36 / 28431754DIA3009. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

397. EU-Clinical Trials Register 2009. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Multinational Study to Assess Glycemic Control with Rimonabant in Comparison with Glimepiride over 1 Year in Overweight/Obese Type 2 Diabeti.: 2006-005385-39 / EFC10007. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005385-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

398. EU-Clinical Trials Register 2009. Aditive effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: 2009-011106-42 / 2008MZ09B. Institute for Clinical and Experimental Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011106-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

399. EU-Clinical Trials Register 2009. An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformi.: 2007-006095-11 / D1680C00002. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

400. EU-Clinical Trials Register 2009. An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic and Blood Pressure (BP) Control .: 2009-010221-39 / MB102035. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

401. EU-Clinical Trials Register 2009. Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions: 2008-005128-10 / H9X-MC-GBCK. Eli Lilly and Company - Indianapolis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005128-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

402. EU-Clinical Trials Register 2009. BEGIN™: EASY PM A trial comparing the efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes: 2009-011399-31 / NN1250-3718. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011399-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

403. EU-Clinical Trials Register 2009. Does metformin improve pregnancy outcomes [incidence of LGA (≥90% birth weight centile) babies onset of maternal Gestational Diabetes, hypertension, PET, shoulder dystocia, admission to SCBU) in o.: 2008-005892-83 / WCH/2008/001. Epsom and St Helier University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005892-83, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

404. EU-Clinical Trials Register 2009. Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in combination with metformin in patients with type 2 diabetes: 2009-010967-18 / DM-UMCU-01. University Medical Center Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010967-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

405. EU-Clinical Trials Register 2009. "Effect of glimepiride on glycemic control in patients with typ 2 diabetes treated with insulin and metfromin": 2008-001092-29 / adr123. Karolinska Institutet, Department of Clinical Sciences, Danderyd Hospital. Division of internal medi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001092-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

406. EU-Clinical Trials Register 2009. Effect on glycaemic control of liraglutide or exenatide added to metformin, sulphonylurea or a combination of both in subjects with type 2 diabetes A 26-week randomised, open-label, active compara.: 2006-006092-21 / NN2211-1797. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006092-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

407. EU-Clinical Trials Register 2009. Effects of a Pioglitazone/ Metformin Fixed Combination in Comparison to Metformin in Combination with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia: 2006-004455-37 / ATS K024 (D-Pio-114). Takeda Pharma GmbH (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004455-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

408. EU-Clinical Trials Register 2009. Efficacy of Once-Weekly Exenatide versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Metformin Alone or in Combination with Sulphonylurea: 2009-010830-23 / H8O-EW-GWDL. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010830-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

409. EU-Clinical Trials Register 2009. EMPLEO DE METFORMINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 USE OF METFORMIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: 2009-010707-92 / HSJD-MET-DM1. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010707-92, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

410. EU-Clinical Trials Register 2009. Ensayo clínico de fase IIa, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y con tratamiento activo, cruzado para estudiar la seguridad y la eficacia de MK-3577 en pacientes con diabetes melli.: 2009-009517-18 / 3577-009. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009517-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

411. EU-Clinical Trials Register 2009. Ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado con placebo para estudiar la seguridad y la eficacia de la adición de sitagliptina (MK-0431) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que pr.: 2008-006720-62 / 0431C-128. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

412. EU-Clinical Trials Register 2009. Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la albiglutida en comparación con la insulina en sujetos con diabetes .: 2008-007661-24 / GLP112754. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-

007661-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

413. EU-Clinical Trials Register 2009. Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de la albiglutida administrada en combinación con pioglitaz.: 2008-007662-37 / GLP112755. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007662-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

414. EU-Clinical Trials Register 2009. Impact of Insulin Glargine compared to Insulin Detemir in combination with Metformin (BOT) on prandial beta cell function and overall metabolic control in type 2 diabetic patients with insufficient.: 2007-006109-26 / LANT_001. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006109-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

415. EU-Clinical Trials Register 2009. Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with m.: 2007-003956-12 / NN9535-1821. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003956-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

416. EU-Clinical Trials Register 2009. Multi-center, randomized, double-blind, 5-arm parallel group, placebo controlled 4 week study to investigate the safety, tolerability and efficacy of two doses each (near to maximum tolerated dose .: 2008-001122-13 / BP21850. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001122-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

417. EU-Clinical Trials Register 2009. The effect of exenatide compared to insulin glargine on cardiac function and metabolism in type 2 diabetic patients with congestive heart failure (NYHA II): a randomized-controlled trial: 2008-005325-10 / DC2008exe001. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-

005325-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

418. EU-Clinical Trials Register 2009. TRATAMIENTO CON METFORMINA EN NIÑOS OBESOS NO DIABÉTICOS CON HIPERINSULINEMIA: 2007-007118-12 / ECO07/90882. Garcia E. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007118-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

419. EU-Clinical Trials Register 2009. Treatment of LADA: 2008-007945-29 / BALAD. Institute of Cancer research and molecular medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007945-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

420. EU-Clinical Trials Register 2010. A 12-week multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group adaptive design study to evaluate the efficacy on blood glucose control and safety of five doses of LCQ908 (2, 5.: 2009-009888-60 / CLCQ908A2203. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009888-60, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

421. EU-Clinical Trials Register 2010. A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of LY2428757 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 2008-004207-63 / Protocol I1I-MC-GECD. Eli Lilly and Company, Indianapolis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004207-63, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

422. EU-Clinical Trials Register 2010. A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of LY2599506 Given as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 2009-016007-39 / I2Q-MC-GMAJ. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016007-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

423. EU-Clinical Trials Register 2010. A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2599506 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Diet and Exercise, with or without Metformin Estudio de fa.: 2009-014958-16 / I2Q-MC-GMAH. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014958-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

424. EU-Clinical Trials Register 2010. A 24-week, open, multicenter, comparative study of 2 strategies (including insulin glargine versus premixed insulin) for the therapeutic management of patients with type 2 diabetes failing oral agents: 2009-018172-33 / LANTU_C_04589. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018172-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

425. EU-Clinical Trials Register 2010. A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Pati.: 2009-012775-10 / D1680L00003. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012775-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

426. EU-Clinical Trials Register 2010. A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin.: 2008-005771-10 / NN1250-3668. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

427. EU-Clinical Trials Register 2010. A 26-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, treat to target trial investigating the impact of dietary intervention on weight change and the relationship between weight.: 2009-014894-42 / NN304-3785. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014894-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

428. EU-Clinical Trials Register 2010. A 26-week, randomised, open-labelled, two-arm, parallel-group, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) twice daily (BID) with biphasic ins.: 2008-005768-15 / NN5401-3592. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005768-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

429. EU-Clinical Trials Register 2010. A 48-WEEK PHASE II, RANDOMISED, DOUBLE BLINDED PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTRE TRIAL ON LIRAGLUTIDE'S SAFETY, EFFICACY AND ACTION ON LIVER HISTOLOGY AND METABOLISM IN OVERWEIGHT PA.: 2009-016761-29 / HE2013. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016761-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

430. EU-Clinical Trials Register 2010. A 52 Week Randomized, Double-Blind, Multicenter, Mechanistic Study with a 24 Week Open-Label Follow-Up to Evaluate the Effect of AVANDIA™ on Bone in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus: 2008-002301-38 / AVD111179. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

431. EU-Clinical Trials Register 2010. A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxaglipti.: 2007-003998-55 / D1680C00001. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

432. EU-Clinical Trials Register 2010. A 52-week randomised, controlled, open label,multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolu.: 2008-005777-35 / NN1250-3582. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005777-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

433. EU-Clinical Trials Register 2010. A comparative study of the effects of Liraglutide and Acarbose on glycaemic control, weight and Health-Related Quality-of-life(HRQOL) in Overweight type 2 Diabetic patients on Oral Hypoglycemic Age.: 2010-020193-42 / 2010-020193-42. Hywel Dda Health Board (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020193-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

434. EU-Clinical Trials Register 2010. A Comparison of Adding Exenatide with Switching to Exenatide in Patients with Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control with Sitagliptin plus Metformin: 2008-006317-25 / H8O-CR-GWDK. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006317-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

435. EU-Clinical Trials Register 2010. A double-blind two part placebo-controlled study consisting of a single ascending and multiple-dose tolerance study of peroral insulin in patients with Type 2 diabetes: 2009-010660-42 / ORA2. Bows Pharmaceuticals AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010660-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

436. EU-Clinical Trials Register 2010. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of SLV337 in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Mo.: 2009-011589-27 / S337.2.001. Laboratoires Fournier S.A. A Solvay Pharmaceuticals company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011589-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

437. EU-Clinical Trials Register 2010. A multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to compare the effect of a subcutaneous canakinumab administration to placebo in patients with Impaired Glucose Tolerance or patie.: 2009-016604-23 / CACZ885I2207. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016604-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

438. EU-Clinical Trials Register 2010. A multicenter, double-blind, randomized study to compare the efficacy of 24 weeks treatment with fixed combination therapy of vildagliptin

and metformin (25/1000 mg bid) versus metformin monotherap.: 2008-001246-21 / CLMF237A2309. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001246-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

439. EU-Clinical Trials Register 2010. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to placebo in obese patients with type 2 diabe.: 2008-005809-20 / BC22092. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005809-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

440. EU-Clinical Trials Register 2010. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.5 mg Saxagliptin, PO, BID, in Combination with Metformin in Subje.: 2009-010224-25 / CV181-080. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010224-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

441. EU-Clinical Trials Register 2010. A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high ca.: 2009-013157-15 / 1218.74. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013157-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

442. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Center Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medicat.: 2009-012663-34 / PHX1149-PROT402. Phenomix Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012663-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

443. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin/PHX1149T

in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medicat.: 2008-008974-30 / PHX1149-PROT302. Phenomix Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008974-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

444. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase II, 12-Week Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof of Concept Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect On Glycemic Control of P1736-05 in Subjects wi.: 2009-016382-29 / P1736-05/34/09. Piramal Life Sciences Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016382-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

445. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of JTT-130 Administered Twice Daily for 24 Weeks in Tre.: 2009-011965-10 / AT130-G-08-006. Akros Pharma Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011965-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

446. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase II, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multiple-Dose Clinical Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of SRT2104 in Type 2 Diabetic Human Subjects: 2009-010720-26 / SRT-2104-005. Sirtris Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010720-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

447. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Arm Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0941 Compared to Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabe.: 2008-005616-40 / 0941-017. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005616-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

448. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase IIa, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Assess the Safety, Tolerability and Activity of Oral SRT2104 Capsules Administered for 28 days to Subjects with Type 2 Di.: 2009-016537-98

/ SRT-2104-011. Sirtris Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016537-98, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

449. EU-Clinical Trials Register 2010. A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 dia.: 2009-016244-39 / 1245.28. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016244-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

450. EU-Clinical Trials Register 2010. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of BI 1356 2.5 mg + metformin .: 2008-001640-40 / 1218.46. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001640-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

451. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK-0431A (A Fixed-DOse Combination Tablet of Sitagliptin and M.: 2007-002218-21 / 0431-068. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002218-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

452. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase III, Multicenter, Double-blind, Active-Controlled, 52-Week Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background .: 2009-017524-36 / DUT-MD-403. Forest Research Institute, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

453. EU-Clinical Trials Register 2010. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the.: 2009-016179-31 /

1245.36. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

454. EU-Clinical Trials Register 2010. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Background Treatment wit.: 2009-012597-13 / DUT-MD-303. Forest Research Institute, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012597-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

455. EU-Clinical Trials Register 2010. A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two ye.: 2007-004585-40 / 1218.20. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004585-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

456. EU-Clinical Trials Register 2010. A Randomized Trial Comparing Exenatide with Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine With or Without Oral Antihyperglycemic Medications: 2008-003843-36 / H8O-US-GWCO. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003843-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

457. EU-Clinical Trials Register 2010. A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with.: 2009-016525-34 / 28431754DIA3006. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

458. EU-Clinical Trials Register 2010. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX140-B in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: 2009-016051-22 / CL004_140. ChemoCentryx Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2009-016051-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

459. EU-Clinical Trials Register 2010. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Sitagliptin-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Rena.: 2009-012213-22 / PHX1149-PROT306. Phenomix Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

460. EU-Clinical Trials Register 2010. A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Compared With Placebo in the Treatment of Older.: 2010-018411-15 / 28431754DIA3010. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018411-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

461. EU-Clinical Trials Register 2010. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ 28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: 2009-012140-16 / 28431754DIA3008. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012140-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

462. EU-Clinical Trials Register 2010. A randomized, open-label, active-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 versus exenatide on top of metform.: 2007-005883-28 / EFC6019. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005883-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

463. EU-Clinical Trials Register 2010. A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes: 2009-010662-28 / NN1250-3672. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

464. EU-Clinical Trials Register 2010. A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes: 2009-011271-78 / NN5401-3590. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

465. EU-Clinical Trials Register 2010. A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine, both in combination with oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes: 2008-005767-34 / NN5401-3593. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005767-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

466. EU-Clinical Trials Register 2010. An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor .: 2010-018708-99 / 1245.39. BOEHRINGER ING (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018708-99, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

467. EU-Clinical Trials Register 2010. An open-label, randomized, two-arm parallel group study to compare the effects of 4-week QD treatment with lixisenatide or liraglutide on the postprandial plasma glucose in patients with type 2 dia.: 2009-017666-23 / PDY10931. sanofi-aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017666-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

468. EU-Clinical Trials Register 2010. BEGIN™: EASY AM A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes: 2009-011398-33 / NN1250-3724. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

469. EU-Clinical Trials Register 2010. Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients – Investigation on Postprandial Excursions of Proinsulin and PAI-1 Levels: 2009-015993-37 / SAN-FORST-001. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015993-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

470. EU-Clinical Trials Register 2010. Comparación de insulina lispro premezclada (proporción baja) dos veces al día frente a insulina glargina una vez al día e insulina lispro prandial una vez al día, como estrategias de intensificació.: 2010-019724-30 / F3Z-CR-IOQE. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019724-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

471. EU-Clinical Trials Register 2010. Comparison of the impact of biphasic insulin aspart 30(BiAsp30), biphasic insulin aspart 70 (BiAsp 70) and insulin aspart on postprandial glucose and lipid metabolism during two consecutive meals i.: 2008-008486-35 / ENM-DA-008. Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008486-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

472. EU-Clinical Trials Register 2010. Dose Finding, Safety and Efficacy of Monthly Subcutaneous Canakinumab Administration for the Treatment of Hyperglycemia in Metformin Monotherapy Treated Type 2 Diabetic Patients: a Randomized, Doub.: 2009-009889-13 / CACZ885I2202. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009889-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

473. EU-Clinical Trials Register 2010. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on reduction of oxidative stress and inflammation by blunting interprandial acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabete.: 2010-019346-11 / 2010-019346-11. AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DELLA SECONDA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

474. EU-Clinical Trials Register 2010. Estudio abierto, aleatorizado, con dos ramas paralelas, comparativo de no inferioridad de los efectos de dos dosis de LY2189265 versus insulina glargina sobre el control glucémico en pacientes con .: 2009-014803-30 / H9X-MC-GBDB. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014803-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

475. EU-Clinical Trials Register 2010. Estudio DURABLE: Evaluación de la DURAbilidad de la eficacia de insulina Basal frente a insulina Lispro de baja mEzclaDurabilidad de la insulina lispro de baja mezcla (insulina lispro LM) administr.: 2005-004963-42 / F3Z-US-IOOV. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004963-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

476. EU-Clinical Trials Register 2010. Estudio en fase 2 de LY2605541 comparado con insulina Glargina para el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. A Phase 2 Study of LY2605541 Compared with Insulin Glargine in the Tre.: 2009-014739-19 / I2R-MC-BIAC. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014739-19, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

477. EU-Clinical Trials Register 2010. Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albiglutida en comparación con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tip.: 2010-019690-15 / GLP114179. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019690-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

478. EU-Clinical Trials Register 2010. Impact of Pioglitazone, Metformin and the combination of both on cardiovascular risk in insulin-treated patients with Type 2 diabetes – The PIOcomb Study: 2007-006706-14 / DE-PIO-028. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006706-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

479. EU-Clinical Trials Register 2010. Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study: 2008-004790-18 / 2008DM05. University of Dundee (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004790-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E5.

480. EU-Clinical Trials Register 2010. Safety and efficacy of liraglutide as add-on to insulin and metformin therapy in type 2 diabetes patients: 2010-019956-32 / -. Allan Vaag, Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019956-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

481. EU-Clinical Trials Register 2010. The effect of liraglutide compared to sitagliptin, both in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, active comparator, three-armed, parallel-.: 2007-003937-17 / NN2211-1860. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003937-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

482. EU-Clinical Trials Register 2010. The Effect of Metformin, an insulin-sensitizing drug, on Breast Cancer Primary Prevention: The Plotina Breast Cancer Prevention Randomized, Placebo Controlled Trial: 2009-009921-28 / PLOTINA. OSPITALIERI I. F. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009921-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

483. EU-Clinical Trials Register 2011. A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 2.5 mg BID, 5 mg BID and 10 mg QD Versus Placebo in Patient.: 2010-019511-37 / D1691C00003. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

484. EU-Clinical Trials Register 2011. A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy wh.: 2007-007540-10 / D1690C00006. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

485. EU-Clinical Trials Register 2011. A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or witho.: 2010-020684-20 / CLAF237A23135. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020684-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

486. EU-Clinical Trials Register 2011. A 24-week, Multi-centre, International, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase III Study with a 78-week Extension Period to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Comb.: 2008-004913-93 / D1690C00012. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

487. EU-Clinical Trials Register 2011. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb tudy to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects wi.: 2010-019428-30 / D1680L00006. AstraZeneca Singapore Pte Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019428-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

488. EU-Clinical Trials Register 2011. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflo.: 2009-012806-37 / D1690C00010. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

489. EU-Clinical Trials Register 2011. A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Once-Daily KRP-104 in Patients with Type 2 Diabetes with Inadequate Glycemic Control on Metformin .: 2009-015071-27 / 0104-005. ActivX Biosciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015071-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

490. EU-Clinical Trials Register 2011. 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.: 2010-021560-15 / NN9068-3697. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021560-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

491. EU-Clinical Trials Register 2011. A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart once daily (OD) and insulin glargine OD both in combination .: 2009-017814-56 / NN5401-3599. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017814-56, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

492. EU-Clinical Trials Register 2011. A 4-month, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-Controlled, Multi-centre, Parallel-Group study, with an Optional 2-Month Extension, to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of AZD1656.: 2009-012612-41 / D1020C00009. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012612-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

493. EU-Clinical Trials Register 2011. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combinatio.: 2008-005776-27 / NN1250-3579. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

494. EU-Clinical Trials Register 2011. A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients: 2008-007938-21 / 1245.24. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

495. EU-Clinical Trials Register 2011. A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with

vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiri.: 2010-021097-11 / CLAF237A23152. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021097-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

496. EU-Clinical Trials Register 2011. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Co-Administration of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control: 2008-003640-11 / MK0431C-102. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

497. EU-Clinical Trials Register 2011. A multi-center, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and long-term safety of vildagliptin modified release (MR) as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 2008-004722-16 / CLAF237B2224. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

498. EU-Clinical Trials Register 2011. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to sitagliptin and p.: 2008-001854-42 / BC21713. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001854-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

499. EU-Clinical Trials Register 2011. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin, Alogliptin Alone, or Metformin Alone in Subjects with Type 2 D.: 2009-012652-24 / SYR-322MET_302. Takeda Global Research & Development Centre Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012652-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

500. EU-Clinical Trials Register 2011. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin (BMS-477118) as Monotherapy in Pediatric Patien.:

2010-020360-38 / CV181-058. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020360-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

501. EU-Clinical Trials Register 2011. A multicenter, randomized, open label, active-comparator controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to exenatide in patients with type 2.: 2008-001856-36 / BC21625. ROCHE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001856-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

502. EU-Clinical Trials Register 2011. A multi-center, randomized, open-label, active-controlled study to compare the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic.: 2008-001855-23 / BC20965. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001855-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

503. EU-Clinical Trials Register 2011. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Single Dose, Crossover Study to Investigate the Glucose Lowering of PSN821 in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) after an Ensure Plus chal.: 2010-023182-22 / PSN821-203. Prosidion Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023182-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

504. EU-Clinical Trials Register 2011. A Phase IIb, double-blind, parallel group, multi-centre, dose-finding study to investigate the efficacy and safety of 4 doses of MP-513 when added to ongoing metformin monotherapy in subjects with .: 2008-008732-84 / MP-513-E07. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008732-84, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

505. EU-Clinical Trials Register 2011. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients (.: 2009-015255-25 / 1218.63. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015255-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

506. EU-Clinical Trials Register 2011. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with I.: 2011-002528-42 / 0431-083. Merck Sharp & Dohme Corp. A subsidiary of Merck & Co. Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002528-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

507. EU-Clinical Trials Register 2011. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabet.: 2011-004622-96 / 0431-260. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

508. EU-Clinical Trials Register 2011. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group dose finding study of linagliptin (1 mg or 5 mg administered orally once daily) over 12 weeks in children and adolescents, from 10 to 1.: 2009-017004-91 / 1218.56. Boehringer Ingelheim RCV GmBH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017004-91, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

509. EU-Clinical Trials Register 2011. A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 dia.: 2008-007335-40 / EFC10781. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007335-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

510. EU-Clinical Trials Register 2011. A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic.: 2008-007334-22 / EFC10780. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

511. EU-Clinical Trials Register 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in pat.: 2007-005881-11 / EFC6015. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

512. EU-Clinical Trials Register 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of metformin in patients with .: 2007-005880-80 / EFC6014. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005880-80, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

513. EU-Clinical Trials Register 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in two titration regimens on top of .: 2008-001002-16 / EFC10743. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001002-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

514. EU-Clinical Trials Register 2011. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SEQUENTIAL DOSE ESCALATION STUDY OF THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF SINGLE SUBCUTANEOUS DOSES OF HM11260C IN ADULT.: 2010-019665-28 / 10-HM11260C-201. Hanmi Pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019665-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

515. EU-Clinical Trials Register 2011. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms: 2010-022337-29 / NN1250-3846. Novo

Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

516. EU-Clinical Trials Register 2011. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec three times weekly in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms: 2010-022304-50 / NN1250-3847. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022304-50, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

517. EU-Clinical Trials Register 2011. An extension trial to NN1250-3582 comparing safety and efficacy of NN1250 and insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin ± OADs in type 2 diabetes: 2009-015816-17 / NN1250-3667. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015816-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

518. EU-Clinical Trials Register 2011. Central effects of endogenous GLP-1 and the GLP-1 analog liraglutide on brain satiety and reward circuits and feeding behavior in diabetes: 2011-000753-24 / DC2011LiBrain001. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000753-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

519. EU-Clinical Trials Register 2011. Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY): 2008-006860-12 / GWT-2008-1. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006860-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

520. EU-Clinical Trials Register 2011. Effect of metformin and clomiphene in obese hypogonadal men with or without type 2 diabetes on plasma levels of testosterone and metabolic parameters: 2011-000439-10 / UOE/01-2011. AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000439-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

521. EU-Clinical Trials Register 2011. Effects of the treatment with metformin and/or sitagliptin on β- cell function and insulin resistance in women with prior gestational diabetes: 2008-003803-30 / 2560/2008. AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003803-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

522. EU-Clinical Trials Register 2011. Effects of thyroid hormone treatment on mitochondrial function, ectopic fat accumulation, insulin sensitivity and brown adipose tissue in type 2 diabetes mellitus: 2011-000942-39 / NL34476.068.11. CTMM, the Center for Translational Molecular Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000942-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

523. EU-Clinical Trials Register 2011. Effects on subclinical heartfailure in type 2 diabetic subjects on liraglutide treatment versus glimepiride both in combination with metformin: 2010-022695-31 / 20110204. Karolinska Institute, Södersjukhuset AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022695-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

524. EU-Clinical Trials Register 2011. Evaluate adherence to treatment with Glucophage sachets versus tablets in diabetes type 2 patients, previously treated with metformin tablets: 2011-002508-34 / EMR200084-508. MERCK S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002508-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

525. EU-Clinical Trials Register 2011. Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus: 2009-016745-25 / AZ-SAX-001. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016745-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

526. EU-Clinical Trials Register 2011. Metabolic modulation with metformin to reduce heart failure after acute myocardial infarction: Glycometabolic Intervention as adjunct to Primary percutaneous coronary intervention in ST elevation m.: 2009-018162-34 / 2010B257. Thorax Center, Univeristy Medical Center Groningen, Groningen, The

Netherlands (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018162-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

527. EU-Clinical Trials Register 2011. MK-0431A Protocol 170-04: "A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Si.: 2011-002529-23 / 0431A-170. Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002529-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

528. EU-Clinical Trials Register 2011. Pilot study to assess the difference in glycemic profiles between vildagliptin and glimepiride using CGM device: 2010-021236-34 / LAF237A23151. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021236-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

529. EU-Clinical Trials Register 2011. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by metform.: 2010-018580-42 / PXL008-002. Poxel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018580-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

530. EU-Clinical Trials Register 2011. REducing with MetfOrmin Vascular Adverse Lesions in T1DM (The REMOVAL study): 2011-000300-18 / GN10DI406. NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000300-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

531. EU-Clinical Trials Register 2011. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly versus Liraglutide in subjects with type 2 diabetes and inadequate glycemic control treated with lifestyle modification and oral antidiabetic medications: 2009-012011-17 / H8O-MC-GWDE. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012011-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

532. EU-Clinical Trials Register 2011. Single center, exploratoric, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and tolerability of vinpocetine in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: 2008-005032-33 / 70242. Gedeon Richter Plc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005032-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

533. EU-Clinical Trials Register 2011. The effect of Exenatide on satiety, metabolic parameters and regional brain activation in response to nutrient ingestion in Type 2 diabetes: 2007-005534-36 / Scope. Hospital K. C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005534-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

534. EU-Clinical Trials Register 2011. The impact of the combination of the GLP-1 analogue liraglutide (Victoza) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on diabetes control: 2011-001538-41. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001538-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

535. EU-Clinical Trials Register 2012. A 12-WEEK, PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE DAILY PF-04991532 AND SITAGLIPTIN IN ADULT PATIENTS .: 2011-000602-22 / B2611002. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000602-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

536. EU-Clinical Trials Register 2012. A 12-WEEK, PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TWICE DAILY PF-04991532 AND ONCE DAILY SITAGLIPTIN IN ADU.: 2011-000723-32 / B2611003. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000723-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

537. EU-Clinical Trials Register 2012. A 20 weeks randomised, multinational, open labelled, 2 armed, parallel group comparison of twice daily subject-driven titration of biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 versus twice daily investigator.: 2010-024303-27 /

BIASP-3878. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024303-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

538. EU-Clinical Trials Register 2012. A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual c.: 2010-021375-92 / 1276.1. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021375-92, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

539. EU-Clinical Trials Register 2012. A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metfo.: 2011-001712-61 / NN5401-3940. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001712-61, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

540. EU-Clinical Trials Register 2012. 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.: 2011-002336-72 / NN9068-3912. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002336-72, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

541. EU-Clinical Trials Register 2012. A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Ty.: 2009-012816-41 / D1680L00002. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

542. EU-Clinical Trials Register 2012. A 5-year study to compare the durability of glycemic control of a combination regimen with vildagliptin & metformin versus standard-of-care monotherapy with metformin, initiated in treatment-naive.: 2011-003712-23 /

CLAF237A23156. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003712-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

543. EU-Clinical Trials Register 2012. A long-term, randomized, open-labeled, parallel-group trial to compare the effects of liraglutide and sulphonilurea both in combination with metformin on clinical, endothelial and image markers of .: 2012-000311-87 / FFC-0001. Fundación Fernández-Cruz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000311-87, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

544. EU-Clinical Trials Register 2012. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Glimepiride When Used in Combination with Metfor.: 2011-001731-24 / TAK-875_304. Takeda Global Research & Development Centre Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001731-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

545. EU-Clinical Trials Register 2012. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabe.: 2008-005012-41 / CLAF237A23118. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005012-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

546. EU-Clinical Trials Register 2012. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients ≥ 70 years (drug-.: 2010-022658-18 / CLAF237A23150. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022658-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

547. EU-Clinical Trials Register 2012. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patie.: 2010-

024568-16 / CV181-147. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024568-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

548. EU-Clinical Trials Register 2012. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Therapy with Dapagliflozin added to Saxagliptin in Combination with.: 2011-006324-20 / MB102-129. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

549. EU-Clinical Trials Register 2012. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Saxagliptin added to Dapagliflozin in Combinati.: 2011-006323-37 / CV181-168. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

550. EU-Clinical Trials Register 2012. A Multicentre, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 once daily on Steatohepatitis in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): 2012-000295-42 / GFT505-212-7. GENFIT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000295-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

551. EU-Clinical Trials Register 2012. A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin: 2007-007198-21 / H9X-MC-GBCF. Eli Lilly and Company - Indianapolis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007198-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

552. EU-Clinical Trials Register 2012. A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Fourfold Cross-Over Study to Investigate the Glucose Lowering Effects of Dextromethorphan and Amantadine in Subjects with Type 2 Diabetes .: 2011-002986-39 /

DXM/AMT. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002986-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

553. EU-Clinical Trials Register 2012. A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic p.: 2009-013668-38 / 1245.33. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013668-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

554. EU-Clinical Trials Register 2012. A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Co-Administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Co.: 2011-003600-20 / MK-0431E-211. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

555. EU-Clinical Trials Register 2012. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of a Sitagliptin-Based Treatment Paradigm to a Liraglutide-Based Treatment Paradigm in Patients Wit.: 2010-023759-27 / 0431-403. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

556. EU-Clinical Trials Register 2012. A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 24 week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg and 25 mg compared to placebo, all administered as oral fixed .: 2012-002270-31 / 1275.9. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002270-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

557. EU-Clinical Trials Register 2012. A Phase III, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on a Sulfon.: 2010-018318-62 /

0431-229. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

558. EU-Clinical Trials Register 2012. A phase IV, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to assess the effect of 12-week treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) liraglutide or d.: 2012-003256-36 / DC2012SAFE001. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003256-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

559. EU-Clinical Trials Register 2012. A prospective, open-label, randomized, two-armed clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a combination of ethinyl-estradiol and levonorgestrel versus a low-dose combination of pioglit.: 2012-004100-35 / FSJD-PIOSPIMET-2012. Fundació per la Recerca i la Docència Sant Joan de Déu (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004100-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

560. EU-Clinical Trials Register 2012. A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 to Lantus® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 2011-000828-15 / I4L-MC-ABEC. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000828-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

561. EU-Clinical Trials Register 2012. A Randomised Controlled Trial for People with Established Type 2 Diabetes during Ramadan: Liraglutide versus a Sulphonylurea and/or Pioglitazone: 2011-000284-27 / UOLDR0001N. University of Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000284-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

562. EU-Clinical Trials Register 2012. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, pilot study of 1:1 and 20:1 ratio of formulated GW42003: GW42004 plus GW42003 and GW42004 alone in the treatment of dyslipidaemia in .: 2010-020458-33 / GWMD1092. GW Pharma Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-

020458-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

563. EU-Clinical Trials Register 2012. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mell.: 2009-016154-40 / 1245.19. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016154-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

564. EU-Clinical Trials Register 2012. A randomized, 24-week, open-label, 2-arm parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination versus insulin glargine on top.: 2011-002090-36 / ACT12374. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002090-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

565. EU-Clinical Trials Register 2012. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diab.: 2010-020053-14 / 28431754DIA3015. Janssen Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

566. EU-Clinical Trials Register 2012. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Me.: 2010-019777-15 / GLP114130. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019777-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

567. EU-Clinical Trials Register 2012. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Explore Dose Effect and Frequency of Administration of AMG 151 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: 2012-001382-32 / 20100761. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001382-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

568. EU-Clinical Trials Register 2012. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagli.: 2009-018070-64 / 28431754DIA3012. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

569. EU-Clinical Trials Register 2012. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2.: 2010-024256-28 / 28431754DIA2003. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024256-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

570. EU-Clinical Trials Register 2012. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type .: 2009-016366-88 / 28431754DIA3002. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016366-88, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

571. EU-Clinical Trials Register 2012. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin as Monotherapy in the Treatment of Subjects Wit.: 2009-015883-32 / 28431754DIA3005. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

572. EU-Clinical Trials Register 2012. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Study of LY2409021 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 2010-023231-42 / I1R-MC-GLBG. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023231-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

573. EU-Clinical Trials Register 2012. A randomized, open-label, cross-over study to evaluate patient preferences for Eucreas® versus Victoza® as add-on to Metformin in Type 2 Diabetes mellitus patients who did not have adequate glycaem.: 2011-003818-16 / CLMF237ADE03. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003818-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

574. EU-Clinical Trials Register 2012. A Single Blind (Sponsor-unblinded), Placebo-controlled, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy and Safety of GSK1070806 in the Treatment of Obese Subjects with T2DM: 2012-000126-22 / A18116378. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000126-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

575. EU-Clinical Trials Register 2012. 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 / NN1250-3948. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001493-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

576. EU-Clinical Trials Register 2012. Adding liraglutide to the backbone therapy of biguanide in patients with coronary artery disease and newly diagnosed type-2 diabetes: 2011-005405-78 / 2011430. Steen Bendix Haugaard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005405-78, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

577. EU-Clinical Trials Register 2012. Cardioprotective and metabolic effects of metformin in patients with heart failure and diabetes: 2012-001390-88 / NT13034. Institute for Clinical and Experimental Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001390-88, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

578. EU-Clinical Trials Register 2012. Central nervous effects of exendin-4 on hunger and satiety in obesity and diabetes mellitus type 2: an fMRI study: 2007-007970-47 / fMRI-Ex-4. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007970-47, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

579. EU-Clinical Trials Register 2012. Cross-over study to assess the difference in fasting plasma glucose (FPG) between vildagliptin (Galvus®/Eucreas®) and sitagliptin (Januvia®/Janumet®) after two weeks (FPG-VISIT): 2011-000518-21 / CLMF237ADE02. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

580. EU-Clinical Trials Register 2012. Differences in endothelial function amongst Sitagliptin and Liraglutide Users: A randomized, open-label, parallel-group and active controlled trial: 2011-000893-68 / LAED001. Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000893-68, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

581. EU-Clinical Trials Register 2012. Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy: 2011-004286-32 / ikfe-Vilda-001. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004286-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

582. EU-Clinical Trials Register 2012. Effect of Linagliptin in comparison with Glimepiride as add on to Metformin on postprandial beta cell function, postprandial metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: 2012-000179-17 / ikfe-Lina-002. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000179-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E4.

583. EU-Clinical Trials Register 2012. Effects of liraglutide on β-cell function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. A randomized, controlled, parallel groups, open-label, phase II study: 2011-003335-63 / LIRA-B-CELL. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003335-63, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

584. EU-Clinical Trials Register 2012. Effekten af metformin versus placebo samt tre insulinanalog regimer med variende postprandial glukose regulation på carotis intima media tykkelse hos patienter med type 2 diabetes – et randomiseret.: 2007-006665-33 / CIMT. CIMT group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006665-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

585. EU-Clinical Trials Register 2012. Efficacy and mechanisms of a short course of intensified insulin treatment on remission or responsiveness to oral therapy in type 2 diabetes: 2011-001509-28 / INS-PI-TO. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001509-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

586. EU-Clinical Trials Register 2012. Efficacy and safety of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy on glycaemic control in children and adolescents with type 2 diabetes: 2011-002605-29 / NN2211-3659. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002605-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

587. EU-Clinical Trials Register 2012. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to existing diabetes medication in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment: 2011-002968-24 / NN2211-3916. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002968-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

588. EU-Clinical Trials Register 2012. Health Assessment, Patient treatment satisfaction and Quality-of-Life in insulin-naive type 2 diabetes Patients uncontrolled on OHA treatment initiating basal insulin therapy with either insulin gl.: 2009-010913-59 / LANTU_L_04079. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010913-59, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

589. EU-Clinical Trials Register 2012. HMD114728: A multicenter, two-part, randomized, parallel group, placebo and sitagliptin-controlled study to evaluate the safety and efficacy of GSK256073 administered once or twice daily for 12 wee.: 2011-000483-94 / HMD114728. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000483-94, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

590. EU-Clinical Trials Register 2012. INVESTIGACION DE LA OBESIDAD EN LAS INCRETINAS:EVALUACIÓN DE NUEVOS TRATAMIENTOS DE DIABETES. EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS CON INSULINA, LIRAGLUTIDE Y CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA MEJORIA DE LA DIABETES .: 2010-024024-14 / CA-IB001. CAIBER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024024-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

591. EU-Clinical Trials Register 2012. Multi-center, randomized, open-label, two-parallel arm, intervention trial comparing DPP-IV inhibitor Vildagliptin with Glibenclamide (Glyburide) in achieving and maintaining good blood glucose con.: 2009-014727-23 / DPP-IV. Zavaroni I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014727-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

592. EU-Clinical Trials Register 2012. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by sitagli.: 2010-023915-33 / PXL008-004. POXEL S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

593. EU-Clinical Trials Register 2012. Safety, Tolerability and Effectiveness of Glocophage®SR in patients with type-2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (eGFR 30 to 45mL/minute/1.73m2): 2011-004245-41 / Nill. Hywel Dda Health Board (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004245-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

594. EU-Clinical Trials Register 2012. Study of the effectiveness of bariatric surgery in the treatment of type II Diabetes Mellitus in patients with grade I obesity: 2011-005884-25

/ 1553-B-211. Servicio de Endocrinologia y Nutricion. Hospital Universitari Bellvitge (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005884-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

595. EU-Clinical Trials Register 2012. 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 / NN9068-3851. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000209-63, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

596. EU-Clinical Trials Register 2013. A 24 week randomised, open label, 3 parallel-group comparison of once and twice daily biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 plus sitagliptin and twice daily BIAsp 30, all in combination with metfor.: 2011-004930-33. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004930-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

597. EU-Clinical Trials Register 2013. A 24-Week International, Multi-center, Randomized, Parallel-group, Double-blind Trial to Evaluate Metformin Extended Release Monotherapy Compared to Metformin Immediate Release Monotherapy in Adult.: 2012-004531-23 / CV181-206. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004531-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

598. EU-Clinical Trials Register 2013. A 24-week, multicenter, international, randomized (1:1), parallel-group, open-label, comparative study of insulin glargine versus liraglutide in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes treated .: 2010-018437-21 / LANTU_C_03680. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018437-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

599. EU-Clinical Trials Register 2013. A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.: 2009-017061-28 / D1690C00019. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-

017061-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

600. EU-Clinical Trials Register 2013. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10mg once da.: 2011-002231-26 / D1693C00005. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

601. EU-Clinical Trials Register 2013. A 24-week, open-label, randomized, 2-arm parallel group, multinational, multi-center clinical trial to compare the efficacy and safety of lixisenatide injected prior to the main meal of the day ver.: 2011-002416-85 / EFC12261. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002416-85, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

602. EU-Clinical Trials Register 2013. A 66-Week Extension to: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Range Finding, Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK-3102 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Ina.: 2011-000656-42 / 3102-006-10. MSD Finland Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000656-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

603. EU-Clinical Trials Register 2013. A double blind, double dummy, randomised, multi-centre study to assess the tolerability and efficacy profile of vildagliptin compared to gliclazide as dual therapy with metformin in Muslim patients.: 2011-005499-41 / CLAF237A2411. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005499-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

604. EU-Clinical Trials Register 2013. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Co.: 2012-003670-11 / MK-3102-024. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2012-003670-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

605. EU-Clinical Trials Register 2013. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Placebo and Sitagliptin 100 mg When.: 2011-001752-10 / TAK-875_302. Takeda Global Research & Development Centre Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001752-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

606. EU-Clinical Trials Register 2013. A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF PF-04937319 AND GLIMEPIRIDE IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES M.: 2011-005206-30 / B1621002. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005206-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

607. EU-Clinical Trials Register 2013. A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF PF-04937319 AND SITAGLIPTIN ON GLYCEMIC CONTROL IN ADULT PATIENTS WI.: 2011-004002-25 / B1621007. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004002-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

608. EU-Clinical Trials Register 2013. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Oral TAK-875 50 mg Compared With Sitagliptin 100 mg When Used in Comb.: 2013-000542-19 / TAK-875_310. Takeda Development Centre Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000542-19, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

609. EU-Clinical Trials Register 2013. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ranolazine When Added to Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: 2012-001259-37 / GS-US-259-0147. Gilead Sciences I. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001259-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

610. EU-Clinical Trials Register 2013. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ranolazine When Added to Glimepiride in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: 2011-000997-77 / GS-US-259-0110. Gilead Sciences I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000997-77, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

611. EU-Clinical Trials Register 2013. A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431A XR (a Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Extended-.: 2012-004035-23 / 0431A-0289. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

612. EU-Clinical Trials Register 2013. A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/BI 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/BI 10773 10 .: 2011-000383-10 / 1275.1. Boehringer Ingelheim RCV GmBH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000383-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

613. EU-Clinical Trials Register 2013. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431D (a fixed-dose combination [FDC] of sitagliptin and simvastatin) for the Treatment of Patients With.: 2012-001868-29 / MK-0431D-266. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001868-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

614. EU-Clinical Trials Register 2013. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with typ.: 2010-019968-37 / 1245.49. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019968-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

615. EU-Clinical Trials Register 2013. A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glycemic and renal efficacy of once daily administration of linagliptin .: 2012-002603-17 / 1218.89. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002603-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

616. EU-Clinical Trials Register 2013. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 w.: 2012-000905-53 / 1276.10. Boehringer Ingelheim RCV GmBH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000905-53, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

617. EU-Clinical Trials Register 2013. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, dose ranging study of GWP42004 as add on to metformin in the treatment of participants with Type 2 diabetes: 2013-001140-61 / GWDM1302. GW Research Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001140-61, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

618. EU-Clinical Trials Register 2013. A randomised, double-blind, double-dummy active-comparator controlled study investigating the efficacy and safety of Linagliptin co-administered with metformin QD at evening time versus metformin B.: 2011-002276-16 / 1218.60. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002276-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

619. EU-Clinical Trials Register 2013. A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic c.: 2012-001143-46 / CLAF237ADE08. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-

001143-46, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

620. EU-Clinical Trials Register 2013. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glim.: 2008-007664-42 / GLP112757. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007664-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

621. EU-Clinical Trials Register 2013. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared Wi.: 2008-007660-41 / GLP112753. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

622. EU-Clinical Trials Register 2013. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: 2012-002414-39 / MK-3102-018. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002414-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

623. EU-Clinical Trials Register 2013. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multiple Dose, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of BGP-15 when Administered Orally Once or Twice Daily as Add-on T.: 2009-013328-21 / BGP-15-CLIN-IR04. N-GENE Research Laboratories, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013328-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

624. EU-Clinical Trials Register 2013. A single center, double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover, phase II study to assess the effect of Aleglitazar on cardiac energetics and function in patients with uncomplicated type 2.: 2012-001639-29 / BC25445. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-

001639-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

625. EU-Clinical Trials Register 2013. A SINGLE-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF ALEGLITAZAR ON INSULIN SENSITIVITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2D) WHO ARE IN.: 2012-002649-39 / WC28038. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002649-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

626. EU-Clinical Trials Register 2013. A trial comparing the efficacy and safety of two different titration algorithms for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine: 2012-000373-23 / NN5401-3941. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000373-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

627. EU-Clinical Trials Register 2013. An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately con.: 2012-000027-40 / PDY12625. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000027-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

628. EU-Clinical Trials Register 2013. Does the GLP-1 receptor agonist (Victoza®) improve the metabolic response to physical training in patients with type 2 diabetes?: 2011-002739-24 / 60. Dr. med. Tina Vilsbøll (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002739-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

629. EU-Clinical Trials Register 2013. Effect of a single oral dose DPP-4 inhibitor sitagliptin on islet function after intake of a standardized mixed meal in patients with type 2 diabetes: 2012-005660-98 / 2012-005660-98. Lund University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005660-98, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

630. EU-Clinical Trials Register 2013. Effect of liraglutide on physical performance: a randomised, double-blind, controlled study in patiens with type 2 diabetes: 2012-005197-63 / U1111-1128-8762. Wägner A. M. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005197-63, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

631. EU-Clinical Trials Register 2013. Effects of Linagliptin on active GLP-1 concentrations in subjects with renal impairment: 2013-000364-28 / 00/0594-LINARI. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000364-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

632. EU-Clinical Trials Register 2013. Effects of Linagliptin on endothelial function and global arginine bioavailability ratio in coronary artery disease patients with early diabetes: 2013-000330-35 / HS-2012-1. Medizinische Universität Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000330-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

633. EU-Clinical Trials Register 2013. Effects of metformin on hepatic free fatty acid metabolism in type 2 diabetes asssessed by positron emission tomography: 2012-000808-16 / C11palmitatmetformin. Aarhus University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000808-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E4.

634. EU-Clinical Trials Register 2013. Effects of Vildaglipin and Glimepiride on Glycemic Variability and on Cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes in failure with basal insulin: 2013-002955-13 / GV2013. AFAR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002955-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

635. EU-Clinical Trials Register 2013. Efficacy and safety assessment of two schemes of oral administration of once-daily extended release metformin (metformin XR) in type 2

diabetic patients previously treated with metformin in combina.: 2011-006054-82 / CL2-05720-005. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006054-82, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

636. EU-Clinical Trials Register 2013. Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination with Insulin Glargine and Metformin in Adults with Type 2 Diabetes: 2010-024051-93 / NN1218-3853. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024051-93, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

637. EU-Clinical Trials Register 2013. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes: 2012-004826-92 / NN9535-3624. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004826-92, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

638. EU-Clinical Trials Register 2013. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes not achieving adequate glycaemic control on sitagliptin and metformin: 2012-004931-22 / NN2211-4059. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004931-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

639. EU-Clinical Trials Register 2013. Et ikke blindet randomiseret forsøg på effekten af metformin vs. metformin og p-piller vs. p-piller på glukosetolerance, insulinresistens, væksthormon og cortisol metabolisme ved polycystisk ova.: 2006-004763-57 / PCOS, metformin og p-piller 2006. Hospital O. U. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004763-57, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

640. EU-Clinical Trials Register 2013. Impact of liraglutide on cardiac function and structure in young adults with type 2 diabetes: an open lable, randomised active-comparator trial: 2012-002422-78 / 1. University of Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002422-78, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

641. EU-Clinical Trials Register 2013. Magnetic Resonance Assessment of Victoza Efficacy in the Regression of Cardiovascular Dysfunction In Type 2 Diabetes Mellitus: 2012-001623-12 / MagnaVictoria. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001623-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

642. EU-Clinical Trials Register 2013. Obesity in children and adolescents: complications, associated risks and early intervention (lifestyle changes and insulin sensitivity improving medicine (metformin) effectiveness and safety evalua.: 2011-006352-36 / VPN-10-18. Lithuanian University of Health Sciences, Endocrinology Department (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006352-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

643. EU-Clinical Trials Register 2013. Protocol I2R-MC-BIAM The Impact of LY2605541 versus Insulin Glargine for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Advanced to Multiple Injection Bolus Insulin with Insulin Lispro: a Double-Blind, R.: 2011-001254-29 / I2R-MC-BIAM. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001254-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

644. EU-Clinical Trials Register 2013. Samba-02: An Investigation of the Dose-Response and Subject Variability of Inhaled Insulin in Subjects with Type 2 Diabetes: 2013-003042-16 / Samba-02. Dance Biopharm I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003042-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

645. EU-Clinical Trials Register 2013. Testosterone therapy of patients with type 2 diabetes mellitus: 2011-002102-73 / 171178. Endokrinologisk afd. M (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002102-73, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

646. EU-Clinical Trials Register 2013. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification: 2011-004665-32 / NN1250-3944. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004665-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

647. EU-Clinical Trials Register 2013. The effect of liraglutide versus placebo when added to basal insulin analogues with or without metformin in subjects with type 2 diabetes: 2011-002696-41 / NN2211-3917. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002696-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

648. EU-Clinical Trials Register 2013. The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: 2009-012776-27 / DSSita-02. Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and University of Cambridge (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

649. EU-Clinical Trials Register 2013. 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 / NN9068-3951. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

650. EU-Clinical Trials Register 2013. Two Approaches to Escalate Lispro Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Achieving Adequate Glycemic Control on Basal Insulin Therapy and Oral Agents Alone: 2010-021516-42 / F3Z-MC-IOQC. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

651. EU-Clinical Trials Register 2014. A 24 week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety trial of once daily linagliptin, 5 milligrams orally, as add on to basal insulin in elderly Type 2 Diabet.: 2014-000904-88 / 1218.149. Boehringer Ingelheim Ellas SA (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000904-88, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

652. EU-Clinical Trials Register 2014. A 26-week open label, randomised, 2-armed, parallel group, multi-centre trial investigating efficacy and safety of insulin detemir versus insulin Neutral Protamine Hagedorn in combination with the .: 2013-005500-33 / NN304-4093. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005500-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

653. EU-Clinical Trials Register 2014. A 26-week trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart BID and insulin degludec OD plus insulin aspart in subjects with type 2 Diabetes Mellitus treated with basal insulin.: 2012-002346-20 / NN5401-3996. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002346-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

654. EU-Clinical Trials Register 2014. A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in .: 2013-003171-35 / LanLyx. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

655. EU-Clinical Trials Register 2014. 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 / NN9068-4056. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004625-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

656. EU-Clinical Trials Register 2014. A dose-ranging, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the efficacy and safety of 4 doses of imeglimin after 24 weeks of treatment in subjects with type.: 2012-004045-33 / PXL008-008. POXEL S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004045-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

657. EU-Clinical Trials Register 2014. A DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE DOSE AND MULTIPLE-DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND PROOF OF CONCEPT OF DM-199 IN HEALTHY SUBJECTS.: 2013-000225-30 / DMA-Clin-199-2013-001. DiaMedica USA Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000225-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

658. EU-Clinical Trials Register 2014. A Feasibility study looking at the use of Glibenclamide and metfoRmin versus stAndard Care in gEstational diabeteS: 2013-004706-25 / V1290413. University of Edinburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004706-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

659. EU-Clinical Trials Register 2014. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Add-On Therapy with Saxagliptin and Dapagliflozin added to Metformin.: 2012-000679-18 / CV181-169. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

660. EU-Clinical Trials Register 2014. A multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group dose-finding study to evaluate the change in HbA1c after 12 weeks monotherapy with seven doses of LIK066 compared with placebo.: 2012-005793-63 / CLIK066A2202. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005793-63, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

661. EU-Clinical Trials Register 2014. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Weekly Exenatide Therapy Added to Titrated Basal Insulin Glarg.: 2014-003502-33 / D5553C00002. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003502-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

662. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 26-Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Subj.: 2013-002519-90 / 8835-003. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

663. EU-Clinical Trials Register 2014. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 26-WEEK MULTICENTER STUDY WITH A 78-WEEK EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MEL.: 2013-003290-95 / 8835-007. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

664. EU-Clinical Trials Register 2014. A phase 4, monocenter, randomized, open label, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week treatment with the glucagon-like peptide-1 recept.: 2014-002178-35 / DC2014ELIX001. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002178-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

665. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase II, 12-week, double-blind, randomised, parallel group, multi-centre, international trial to assess the effect on glycaemic control of five doses of HM11260C versus placebo or open-label lir.: 2013-003625-29 / HM-EXC-203. Hanmi Pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003625-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

666. EU-Clinical Trials Register 2014. A phase IIa, dose-finding, double-blind, placebo-controlled, double-dummy, randomized, eightfold cross-over study to investigate the glucose lowering effects of dextromethorphan alone or in combi.: 2013-003356-21 / 00/0648-DXM2. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-

003356-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

667. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared with the Addition of Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Me.: 2013-000059-42 / MK-3102-026. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000059-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

668. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus For Whom Metformin is Ina.: 2013-000301-23 / MK-3102-027. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000301-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

669. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo -Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin.: 2014-003583-20 / 0431A-170-03. Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003583-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

670. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With.: 2013-003582-34 / MK8835-002. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

671. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have .: 2012-002612-10 / MK-3102-022. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2012-002612-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

672. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Mel.: 2013-003587-31 / MK8835-001. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003587-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

673. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in the Treatment of .: 2013-003697-26 / MK8835-006. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

674. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) with Sitagliptin Compared with Ertugliflozin A.: 2013-003698-82 / MK8835-005. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

675. EU-Clinical Trials Register 2014. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of the Initial Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-049.: 2014-001049-25 / MK8835-017. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

676. EU-Clinical Trials Register 2014. A Prospective, Single Center, Post-Market Observational Study to Assess the Efficacy, Safety, and Patient Reported Outcomes of Insulin Delivery with PaQ® in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 2013-004288-30 / CQR13002. CeQur Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004288-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E5.

677. EU-Clinical Trials Register 2014. A randomized, controlled multi-centre trial of 26 weeks of subcutaneous Liraglutide (a GLP1 receptor agonist), with or without continuous positive airway pressure (CPAP), in patients with Type 2 Di.: 2014-000988-41 / UoL000977. University of Liverpool (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000988-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

678. EU-Clinical Trials Register 2014. A randomized, controlled, prospective trial examining the effectiveness of two insulin titration algorithms of long acting insulin (insulin glargine, Lantus® or insulin detemir, Levemir®) in subjec.: 2014-000493-19 / DZBL-2014-2. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000493-19, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

679. EU-Clinical Trials Register 2014. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Effect of Dulaglutide 1.5 mg with Placebo on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Basal Insulin Glargine (AWARD-9: Assessment of We.: 2012-004229-25 / H9X-MC-GBDI. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004229-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

680. EU-Clinical Trials Register 2014. A Randomized, Double-Blind, 5-Arm, Parallel-Group, 26-Week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin as Initial Combinatio.: 2011-000400-17 / JNJ28431754DIA3011. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000400-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

681. EU-Clinical Trials Register 2014. A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine thre.: 2012-004096-38 / EFC12626. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

682. EU-Clinical Trials Register 2014. A study to investigate the potential renoprotective role of sodium-glucose transporter-2 (SGLT-2) antagonist Dapagliflozin in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy: 2013-004042-42 / DEER. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004042-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

683. EU-Clinical Trials Register 2014. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus: 2012-004413-14 / NN9068-3952. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004413-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

684. EU-Clinical Trials Register 2014. Addition of liraglutide to overweight patients with type 2 diabetes treated with multiple daily insulin injections (MDI) with inadequate glycaemic control: 2012-001941-42 / MDILiraglutid01/2012. Götalandsregionen V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001941-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

685. EU-Clinical Trials Register 2014. Albiglutide + Insulin Glargine Versus Insulin Lispro + Insulin Glargine in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: The Switch Study: 2014-001821-34 / 200977. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001821-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

686. EU-Clinical Trials Register 2014. Albiglutide Versus Placebo as Add-on to Intensified Basal-Bolus Insulin Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: 2014-001969-27 / GLP111892. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001969-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

687. EU-Clinical Trials Register 2014. An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus: 2013-001473-24 /

F3Z-MC-IOQL. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

688. EU-Clinical Trials Register 2014. ANTIDIABETIC EFFECTS OF ADDING A DPP-4 INHIBITOR (SITAGLIPTIN) TO PRE-EXISTING TREATMENT WITH AN INCRETIN MIMETIC (LIRAGLUTIDE) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES TREATED WITH METFORMIN: 2013-001764-35 / 120-0569-DZBL-2012. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001764-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

689. EU-Clinical Trials Register 2014. Comparison of three DPP-4 inhibitors on 24 hour blood glucose, incretin hormones and islet function in patients with type 2 diabetes: 2013-005570-22 / 200A. Lund University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005570-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

690. EU-Clinical Trials Register 2014. Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin.: 2014-003788-39 / ESR-14-10231. Profil Mainz GmbH & Co,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003788-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

691. EU-Clinical Trials Register 2014. Effects of Combined Treatment of Surgery and Liraglutide on Glycemic Variability and Control in type 2 Diabetes Mellitus: The Ctrl-DM2 Study: 2014-000397-19 / Ctrl-DM2. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000397-19, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

692. EU-Clinical Trials Register 2014. Efficacy and safety of FIAsp in a basal-bolus regimen versus basal insulin therapy, both in combination with metformin in adult Subjects with type 2 diabetes: 2012-005583-10 / NN1218-4049. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2012-005583-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

693. EU-Clinical Trials Register 2014. Efficacy and safety of liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes: 2012-004984-27 / NN2211-3867. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004984-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

694. EU-Clinical Trials Register 2014. Genetic alterations in genes coding for transporters and metformin resistance: 2013-003938-32 / 11190801. Medizinische Universität Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003938-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

695. EU-Clinical Trials Register 2014. Metformin and its Effects on Myocardial Dimension and Left ventricular hypertrophy in normotensive patients with Coronary Artery Disease: 2014-003189-26 / Version1.2. University of Dundee/NHS Tayside (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003189-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

696. EU-Clinical Trials Register 2014. Multicentric cross-over trial to assess the glycemic profiles on 8 weeks of vildagliptin and sitagliptin treatment, each, in type-2 diabetic patients with a pre-existing cardiovascular disease pre-.: 2011-006118-15 / CLAF237ADE07. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

697. EU-Clinical Trials Register 2014. Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes: 2012-004994-16 / NN9924-3790. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004994-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

698. EU-Clinical Trials Register 2014. pilot study to investigate the effect of e.-coli-nissle as probiotic adjuvant to antidiabetic standard care in patients with diabetic mellitus type 2: 2014-000936-40 / PUNiDIA-2014. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000936-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

699. EU-Clinical Trials Register 2014. Preventing Recurrent Gestational Diabetes Mellitus with Early Metformin Intervention: 2014-001244-38 / 14SM1971. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001244-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

700. EU-Clinical Trials Register 2014. Protocol I2R-MC-BIAJ (a) A Comparison of LY2605541 Versus Insulin Glargine as Basal Insulin Treatment in Combination with Oral Anti-Hyperglycemia Medications in Insulin Naïve Patients with Type 2 .: 2011-000842-39 / I2R-MC-BIAJ. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000842-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

701. EU-Clinical Trials Register 2014. RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN (MK-8835/PF-04971729) IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES ME.: 2013-002518-11 / 8835-004. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

702. EU-Clinical Trials Register 2014. The effect of Liraglutide treatment on postprandial chylomicron and VLDL kinetics, liver fat and de novo lipogenesis. A single-center randomized controlled study: 2013-005075-40 / 2013-005075-40. Research Programs' Unit, Diabetes & Obesity, University of Helsinki (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005075-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

703. EU-Clinical Trials Register 2014. Vildalgliptin and Glucose Variability in Type 2 Diabetes: 2011-006049-14 / RG11_1128. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006049-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

704. EU-Clinical Trials Register 2015. A 104 week clinical trial comparing long term glycaemic control of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus: 2014-005639-15 / NN9068-4228. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005639-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

705. EU-Clinical Trials Register 2015. A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial with a Blinded 26-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safe.: 2014-001102-17 / CV181363. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

706. EU-Clinical Trials Register 2015. A 32-week randomised, multinational, treat-to-target, open label, parallel group comparison of stepwise insulin intensification of biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 and basal-bolus therapy with in.: 2014-003708-62 / BIAsp-4157. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003708-62, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

707. EU-Clinical Trials Register 2015. A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial with a Blinded 104-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Saf.: 2014-003721-18 / CV181365. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

708. EU-Clinical Trials Register 2015. A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared .: 2015-002376-24 / D1689C00014. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

709. EU-Clinical Trials Register 2015. A Comparison of Pharmacodynamics When Receiving a Double Dose of Insulin Peglispro or Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Double-Blind, Crossover Design Study: The IMAGIN.: 2012-005174-56 / 12R-MC-BIDD. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005174-56, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

710. EU-Clinical Trials Register 2015. A Double Blind, Placebo-Controlled, Phase 2A Mechanistic Study to Evaluate the Effect of ISIS 449884 (ISIS-GCGRRX an Antisense Inhibitor of the Glucagon Receptor) on Hepatic Lipid and Glycogen Cont.: 2015-003337-10 / ISIS449884-CS3. Isis Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003337-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

711. EU-Clinical Trials Register 2015. A Multicenter, Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of MK-3102 Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: 2012-003626-24 / MK-3102-011. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003626-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

712. EU-Clinical Trials Register 2015. A Phase 1/2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-ascending-dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of MEDI0382 in Overweight and Obese Subjects with a H.: 2014-003716-36 / D5670C00002. MedImmune Limited, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003716-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

713. EU-Clinical Trials Register 2015. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of LY2409021 Compared to Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: 2013-004275-12 / I1R-MC-GLDJ. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004275-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

714. EU-Clinical Trials Register 2015. A Phase 3, Randomized, Active Comparator, Double-Blind, Multi-Center Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of ITCA 650 to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients wit.: 2012-002117-19 / ITCA650-CLP-105. Intarcia Therapeutics I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

715. EU-Clinical Trials Register 2015. A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 12-week treatment with the sodium-glucose linked trans.: 2015-003818-24 / DC2015RED01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

716. EU-Clinical Trials Register 2015. A Phase II, 16-week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomised, multicentre trial to assess effect on glycaemic control of three doses of HM11260C in subjects with inadequately c.: 2013-004250-13 / HM-EXC-204. Hanmi Pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004250-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

717. EU-Clinical Trials Register 2015. A Phase IIb, double blind, randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of two Aramchol doses versus placebo in patients with Non-Alcoholic- Steatohepatitis (NASH): 2014-003107-29 / N°005. GALMED Pharmaceuticals LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003107-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

718. EU-Clinical Trials Register 2015. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Me.: 2012-002309-23 / MK-3102-016. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002309-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

719. EU-Clinical Trials Register 2015. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Dapagli.: 2014-005525-13 / MK-0431-838. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

720. EU-Clinical Trials Register 2015. A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combination with empaglifloz.: 2012-002271-34 / 1275.10. Unilfarma, Lda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

721. EU-Clinical Trials Register 2015. A Prospective, Single Center, Observational Study to Assess the Performance, Safety, and Patient Reported Outcomes of Insulin Delivery with PaQ® in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 2014-004078-40 / CQR14002. CeQur Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004078-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E5.

722. EU-Clinical Trials Register 2015. A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination t.: 2013-003131-30 / EFC12404. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

723. EU-Clinical Trials Register 2015. A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combinati.: 2013-003132-79 / EFC12405. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

724. EU-Clinical Trials Register 2015. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, 2-arm, Parallel-group, 26-week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects wi.: 2013-004819-40 / 28431754DIA4004. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004819-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

725. EU-Clinical Trials Register 2015. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel groups study to investigate the safety and tolerability, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of three BI 187004 doses given onc.: 2013-003646-16 / 1307.4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003646-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

726. EU-Clinical Trials Register 2015. 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 / NN9068-4119. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002878-47, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

727. EU-Clinical Trials Register 2015. A twenty six week, randomized, open-label, 2-arm parallel group real world pragmatic trial to assess the clinical and health outcomes benefit of Toujeo® compared to standard of care insulin for ini.: 2015-001831-18 / LPS13931. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001831-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

728. EU-Clinical Trials Register 2015. A twenty-six week, randomized, open-label, 2-arm parallel group real world pragmatic trial to assess the clinical and health outcomes benefit of transition to Toujeo compared to standard of care in.: 2015-001832-39 / LPS14060. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001832-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

729. EU-Clinical Trials Register 2015. An 8-week randomised, double-blind, parallel, multiple dose trial comparing NNC0123-0000-0338 in a tablet formulation and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes currently treated with or.: 2014-002716-16 / NN1953-4163. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002716-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

730. EU-Clinical Trials Register 2015. An 8-week, single centre, randomized, parallel-group, double-blind, placebo controlled phase IV study to evaluate Dapagliflozin 10 mg once daily effects on insulin resistance in subjects with type .: 2014-005377-36 / D1690C00025. AstraZeneca AB, R&D Mölndal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005377-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

731. EU-Clinical Trials Register 2015. Autoimmune Diabetes Accelerator Prevention Trial (adAPT): 2015-000748-41 / 15/135763. University of Exeter (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000748-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

732. EU-Clinical Trials Register 2015. Comparison of the Oxyntomodulin Analog, LY2944876, to Once-Weekly Exenatide and to Placebo in Patients with Type 2 Diabetes: 2013-003552-21 / I7I-MC-XNAA. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003552-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

733. EU-Clinical Trials Register 2015. Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, multicentre, double-blind, randomised, controlled dose.: 2014-003196-39 / NN9535-4191. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003196-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

734. EU-Clinical Trials Register 2015. DUAL™VII - Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. basal-bolus therapy: A clinical trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy in s.: 2014-003621-18 /

NN9068-4185. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003621-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

735. EU-Clinical Trials Register 2015. Early Prevention of Diabetes Complications in people with Hyperglycaemia in Europe: 2013-000418-39 / EPREDICE2013. FUNDACION DE INVESTIGACION EN RED EN ENFERMEDADES (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000418-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

736. EU-Clinical Trials Register 2015. Effect of dapagliflozin, metformin and physical activity on glucose variability, body composition and cardiovascular risk in pre-diabetes (The PRE-D Trial) - A randomised, parallel, open-label, int.: 2015-001552-30 / PRED-D-TRIAL2015. Steno Diabetes Center A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001552-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

737. EU-Clinical Trials Register 2015. Effects of GLP1 agonist liraglutide in patients with antipsychotic-drugs-associated diabetes mellitus: 2013-005395-18 / U1111-1144-0576. University Medical Center Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005395-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

738. EU-Clinical Trials Register 2015. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment: 2014-004895-48 / EMLIN-001. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004895-48, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

739. EU-Clinical Trials Register 2015. Effects on re-endothelialisation with Bydureon treatment add on to Insulin versus Insulin alone, both in combination with Metformin in type 2 diabetic subjects (Rebuild Study): 2015-000846-42 / BY2015. Stockholm South General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000846-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

740. EU-Clinical Trials Register 2015. Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes: 2015-001351-71 / NN9924-4222. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

741. EU-Clinical Trials Register 2015. Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes: 2013-004392-12 / NN9535-3625. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

742. EU-Clinical Trials Register 2015. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes: 2013-004502-26 / NN9535-3627. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004502-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

743. EU-Clinical Trials Register 2015. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes: 2012-004827-19 / NN9535-3626. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

744. EU-Clinical Trials Register 2015. Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes: 2014-005375-91 / NN9535-4216. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005375-91, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

745. EU-Clinical Trials Register 2015. Efficacy of metformin in gestational diabetes not controlled by diet compared to the use of insulin: 2015-000361-31 / FIM-MET-2015-01. Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000361-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

746. EU-Clinical Trials Register 2015. Metformin treatment vs a diabetes model of antenatal care in women with mild fasting hyperglycaemia diagnosed in pregnancy: a pilot study: 2013-004065-13 / Metform02. Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004065-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

747. EU-Clinical Trials Register 2015. SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY): 2014-003313-28 / CRC-KliPha-001. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003313-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

748. EU-Clinical Trials Register 2015. Study of the Effect of Vildagliptin versus Dapagliflozin on Glucagon Response to Mixed Meal in Metformin-treated Subjects with Type 2 Diabetes: 2015-001334-21 / 350A. Lund University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001334-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

749. EU-Clinical Trials Register 2015. TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: 2008-006719-20 / 0431-082. Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

750. EU-Clinical Trials Register 2015. The Effect of Sitagliptin on Glucagon Dynamics and Incretin Hormones During Mild Hypoglycemia in Elderly Patients with Metformin-Treated Type 2 Diabetes: 2014-002685-70 / 300A. Lund University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002685-70, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

751. Pharmnet.Bund 2006. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy: 2004-002159-16. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

752. Pharmnet.Bund 2007. A Multi-center, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Panel Study to Assess the Safety, Tolerability, and Glucose-Lowering Efficacy of MK-0893 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 2005-003869-17. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

753. Pharmnet.Bund 2007. A prospective, single center, double blind, placebo controlled study of adipocytokines, adipose tissue gene expression and hepatic insulin clearance in the therapeutic response to vildagliptin in man: 2007-003370-26. Charite Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

754. Pharmnet.Bund 2007. Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control: 2006-002354-30. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

755. Pharmnet.Bund 2007. Effect of Prandial Treatment with Insulin Glulisine compared to Regular Human Insulin on Postprandial Endothelial Function and Microvascular Stress in Type 2 Diabetic Patients: 2006-005127-42. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

756. Pharmnet.Bund 2007. Long term double blind comparison of gliclazide MR (30 to 120 mg daily per os) and rosiglitazone (4 to 8 mg daily per os) given in combination with metformin in type 2 diabetic patients.A 2-year international, multicentre, randomised, double-blind, parall: 2006-001240-30. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/,

abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

757. Pharmnet.Bund 2008. A 12-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of MTP Inhibitor JNJ-16269110: 2007-000031-26. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

758. Pharmnet.Bund 2008. A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix(r) 30, all in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes failing on OAD tre: 2007-002462-35. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

759. Pharmnet.Bund 2008. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluatethe Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy inSubjects: 2006-000006-23. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

760. Pharmnet.Bund 2008. A Phase 2A, Randomized, Placebo-controlled, Parallel group, Multiple-dose study to evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 12-week oral administration of PF-00734200 tablets to subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on stable treatment with Metf: 2007-001922-28. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

761. Pharmnet.Bund 2008. A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERA(r)) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUS(r)) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WHO ARE POORLY CONTR: 2006-004421-28. Pfizer Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

762. Pharmnet.Bund 2008. Effect of prandial treatment with insulin VIAjectTM compared to regular human insulin and insulin lispro on postprandial endothelial function and microvascular stress in type 2 diabetic patients: 2008-001184-11. Biodel Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

763. Pharmnet.Bund 2008. Inhaled pre-prandial human insulin with the AERx(r) iDMS plus metformin versus rosiglitazone plus metformin in type 2 diabetes: a 26-week, open-label, multicentre, randomised, parallel trial to investigate efficacy and safety: 2006-000796-15. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

764. Pharmnet.Bund 2008. Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis: 2008-001663-11. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

765. Pharmnet.Bund 2008. TARGET GLYCEMIC CONTROL AND THE INCIDENCE OF DOCUMENTED SYMPTOMATIC HYPOGLYCEMIA IN INSULIN NAÏVE SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES FAILING ON ORAL HYPOGLYCEMIC AGENT(S) AND TREATED WITH LANTUS (INSULIN GLARGINE) OR LEVEMIR (INSULIN DETEMIR): MULTICENTER, MUL: 2006-000324-13. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

766. Pharmnet.Bund 2008. Veränderungen der endogenen Insulin- und Glukagonsekretion während einer basalen Insulin-Substitution: 2008-002117-46. Medizinische Klinik I, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E5.

767. Pharmnet.Bund 2009. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Determine the Efficacy and Safety of the Addition of SYR-322 25 mg versus Dose Titration from 30 mg to 45 mg of ACTOS(r) Pioglitazone HCl in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Contro: 2006-006025-73. Takeda Global Research & Development Centre Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

768. Pharmnet.Bund 2009. A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0893 in Combination With Sitagliptin or in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have: 2007-006074-28. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

769. Pharmnet.Bund 2009. A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin ar: 2008-000640-14. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

770. Pharmnet.Bund 2009. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED,PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RIVOGLITAZONE AS MONOTHERAPY TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: 2006-005047-28. DAIICHI SANKYO PHARMA DEVELOPMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

771. Pharmnet.Bund 2009. Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Treatment: 2006-001938-41. Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

772. Pharmnet.Bund 2009. Impact of Insulin Glargine compared to Insulin Detemir in combination with Metformin (BOT) on prandial beta cell function and overall metabolic control in type 2 diabetic patients with insufficient metabolic control during OAD Treatment: 2007-006109-26. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

773. Pharmnet.Bund 2009. Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exerciseA 12 week mul: 2007-003956-12. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

774. Pharmnet.Bund 2009. Multi-center, randomized, double-blind, 5-arm parallel group, placebo controlled 4 week study to investigate the safety, tolerability and efficacy of two doses each (near to maximum tolerated dose and lower dose) of RO5093151 administered twice daily (BID: 2008-001122-13. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

775. Pharmnet.Bund 2010. A 12-week multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group adaptive design study to evaluate the efficacy on blood glucose control and safety of five doses of LCQ908 (2, 5, 10, 15 and 20 mg) or sitagliptin 100 mg on a background: 2009-009888-60. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

776. Pharmnet.Bund 2010. A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of LY2428757 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 2008-004207-63. Eli Lilly and Company, Indianapolis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

777. Pharmnet.Bund 2010. A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of LY2599506 Given as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 2009-016007-39. Eli Lilly and

Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

778. Pharmnet.Bund 2010. A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaem: 2009-012775-10. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

779. Pharmnet.Bund 2010. A 52-week randomised, controlled, open label,multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin ± treatm: 2008-005777-35. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

780. Pharmnet.Bund 2010. A multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to compare the effect of a subcutaneous canakinumab administration to placebo in patients with Impaired Glucose Tolerance or patients with Type 2 Diabetes treated with differing baseline d: 2009-016604-23. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

781. Pharmnet.Bund 2010. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to placebo, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin plus piogli: 2008-001744-39. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

782. Pharmnet.Bund 2010. A multi-center, randomized, open-label, active-controlled study to compare the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin and sulph: 2008-001855-23. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

783. Pharmnet.Bund 2010. A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. The CAROLINA Trial: 2009-013157-15. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

784. Pharmnet.Bund 2010. A Phase IIa, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Assess the Safety, Tolerability and Activity of Oral SRT2104 Capsules Administered for 28 days to Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: 2009-016537-98. Sirtris Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

785. Pharmnet.Bund 2010. A Prospective Randomized Trial to Compare Basal Bolus therapies that use either Insulin Lispro Protamine Suspension or Insulin Glargine together with Lispro Insulin in Patients with Type 2 Diabetes: 2007-004864-29. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

786. Pharmnet.Bund 2010. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX140-B in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: 2009-016051-22. ChemoCentryx Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

787. Pharmnet.Bund 2010. An open-label, randomized, two-arm parallel group study to compare the effects of 4-week QD treatment with lixisenatide or liraglutide on the postprandial plasma glucose in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin: 2009-017666-23. sanofi-aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

788. Pharmnet.Bund 2010. Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients - Investigation on Postprandial Excursions of Proinsulin and PAI-1 Levels: 2009-015993-37. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

789. Pharmnet.Bund 2010. Dose Finding, Safety and Efficacy of Monthly Subcutaneous Canakinumab Administration for the Treatment of Hyperglycemia in Metformin Monotherapy Treated Type 2 Diabetic Patients: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study: 2009-009889-13. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

790. Pharmnet.Bund 2010. Impact of Pioglitazone, Metformin and the combination of both on cardiovascular risk in insulin-treated patients with Type 2 diabetes - The PIOcomb Study: 2007-006706-14. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

791. Pharmnet.Bund 2010. The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes.A 26-week, randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational trial with a 26-week extension: 2007-005317-19. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

792. Pharmnet.Bund 2011. A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes w: 2007-007540-10. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

793. Pharmnet.Bund 2011. A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus: 2010-020684-20. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

794. Pharmnet.Bund 2011. A 26-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, treat to target trial investigating the impact of dietary intervention on weight change and the relationship between weight change and baseline body mass index (BMI) in subjects wit: 2009-014894-42. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

795. Pharmnet.Bund 2011. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with ty: 2008-005776-27. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

796. Pharmnet.Bund 2011. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to sitagliptin and placebo in patients with type 2 diabetesmellitus inadequate: 2008-001854-42. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

797. Pharmnet.Bund 2011. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure: 2008-005012-41. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

798. Pharmnet.Bund 2011. A multicenter, randomized, open label, active-comparator controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin, t: 2008-001856-36. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

799. Pharmnet.Bund 2011. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Single Dose, Crossover Study to Investigate the Glucose Lowering of PSN821 in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) after an Ensure Plus challenge: 2010-023182-22. Prosidion Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

800. Pharmnet.Bund 2011. A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of Linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic patients in combination with basal insulin therapy: 2008-008296-33. Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

801. Pharmnet.Bund 2011. A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic patients younger than 50 and not adequately controlled wi: 2008-007334-22. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

802. Pharmnet.Bund 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with: 2007-005881-11. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

803. Pharmnet.Bund 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin: 2007-005880-80. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

804. Pharmnet.Bund 2011. A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine and m: 2008-007335-40. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

805. Pharmnet.Bund 2011. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms: 2010-022337-29. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

806. Pharmnet.Bund 2011. An extension trial to NN1250-3582 comparing safety and efficacy of NN1250 and insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin ± OADs in type 2diabetes: 2009-015816-17. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

807. Pharmnet.Bund 2011. Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY): 2008-006860-12. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

808. Pharmnet.Bund 2011. Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea: 2007-002957-22. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

809. Pharmnet.Bund 2011. Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus: 2009-016745-25. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

810. Pharmnet.Bund 2011. Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin: 2005-005448-21. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

811. Pharmnet.Bund 2012. A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular: 2009-017061-28. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

812. Pharmnet.Bund 2012. 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 tr: 2010-021560-15. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

813. Pharmnet.Bund 2012. A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metformin in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellit: 2011-001712-61. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

814. Pharmnet.Bund 2012. A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Contr: 2009-012816-41. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

815. Pharmnet.Bund 2012. A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Fourfold Cross-Over Study to Investigate the Glucose Lowering Effects of Dextromethorphan and Amantadine in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) after an Oral Glucose Tolerance Test: 2011-002986-39. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

816. Pharmnet.Bund 2012. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Metformin-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control: 2011-002528-42. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., USA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

817. Pharmnet.Bund 2012. A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparisonof a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 toLantus(r) in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: 2011-000828-15. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

818. Pharmnet.Bund 2012. A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects with Type 2 Diabetes who were previously treated by basal ins: 2009-009500-39. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

819. Pharmnet.Bund 2012. A randomized, 24-week, open-label, 2-arm parallel-group, multicenterstudy comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination versus insulin glargine on top of metformin in type 2 diabetic patients: 2011-002090-36. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

820. Pharmnet.Bund 2012. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformi: 2010-020053-14. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

821. Pharmnet.Bund 2012. A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with Type 2 diabetes insufficien: 2012-004096-38. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

822. Pharmnet.Bund 2012. 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. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

823. Pharmnet.Bund 2012. Central nervous effects of exendin-4 on hunger and satiety in obesity and diabetes mellitus type 2: an fMRI study: 2007-007970-47. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

824. Pharmnet.Bund 2012. Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy: 2011-004286-32. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

825. Pharmnet.Bund 2012. "Feed-Back"-Suppression der Nahrungs-induzierten GLP-1-Sekretion durch Erhöhung des intakten GLP-1 unter DPP-4-Inhibition: Ein Vergleich von Vildagliptin und Sitagliptin: 2010-020015-36. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

826. Pharmnet.Bund 2012. Health Assessment, Patient treatment satisfaction and Quality-of-Life in insulin-naive type 2 diabetes Patients uncontrolled on OHA treatment initiating basal insulin therapy with either insulin glargine or NPH insulin added to therapies with oral hypogly: 2009-010913-59. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

827. Pharmnet.Bund 2012. Multicentric cross-over trial to assess the glycemic profiles on 8 weeks of vildagliptin and sitagliptin treatment, each, in type-2 diabetic patients with a pre-existing cardiovascular disease pre-treated with insulin, using a PROBE-design: 2011-006118-15. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

828. Pharmnet.Bund 2012. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification: 2011-004665-32. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

829. Pharmnet.Bund 2012. The effect of liraglutide versus placebo when added to basal insulin analogues with or without metformin in subjects with type 2 diabetes: 2011-002696-41. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

830. Pharmnet.Bund 2012. Weight gain, eating patterns and development of body composition during initiation of basal insulin therapy: a comparison of insulin determir and insulin glargine: 2007-000353-65. University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

831. Pharmnet.Bund 2013. A 5-year study to compare the durability of glycemic control of a combination regimen with vildagliptin & metformin versus standard-of-care monotherapy with metformin, initiated in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus: 2011-003712-23. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

832. Pharmnet.Bund 2013. A multi-center, randomized, open-label, Phase IV study toinvestigate the management of pasireotide-inducedhyperglycemia with incretin based therapy or insulin inadult patients with Cushing's disease or acromegaly: 2012-002916-16. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

833. Pharmnet.Bund 2013. A Multicentre, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 once daily on Steatohepatitis in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): 2012-000295-42. GENFIT (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

834. Pharmnet.Bund 2013. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus For Whom Metformin is Inappropriate due to Intolerance or Contraindication: 2013-000301-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

835. Pharmnet.Bund 2013. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mgadministered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MD: 2010-019968-37. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

836. Pharmnet.Bund 2013. A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glycemic and renal efficacy of once daily administration of linagliptin 5 mg for 24 weeks in type 2 diabetes patients, with micro-: 2012-002603-17. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

837. Pharmnet.Bund 2013. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: 2012-002414-39. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

838. Pharmnet.Bund 2013. A SINGLE-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF ALEGLITAZAR ON INSULIN SENSITIVITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2D) WHO ARE INADEQUATELY CONTROLLED WITH METFORMIN MONOTHERAPY: 2012-002649-39. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

839. Pharmnet.Bund 2013. A trial comparing the efficacy and safety of two different titration algorithms for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine: 2012-000373-23. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

840. Pharmnet.Bund 2013. An open-label, phase II study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin (BI 10773) (25 mg once daily) on pre and postpr: 2010-018708-99. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

841. Pharmnet.Bund 2013. An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with insulin glargine with or without metformin: 2012-000027-40. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

842. Pharmnet.Bund 2013. Protocol I2R-MC-BIAMThe Impact of LY2605541 versus Insulin Glargine for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Advanced to Multiple Injection Bolus Insulin with Insulin Lispro: a Double-Blind, Randomized, 26-week Study The IMAGINE 4 Study: 2011-001254-29. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

843. Pharmnet.Bund 2013. Samba-02: An Investigation of the Dose-Response and Subject Variability of Inhaled Insulin in Subjects with Type 2 Diabetes: 2013-003042-16. Dance Biopharm I. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

844. Pharmnet.Bund 2014. A 24 week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety trial of once daily linagliptin, 5 milligrams orally, as add on to basal insulin in elderly Type 2 Diabetes Mellitus patients with insufficient glycaemic control: 2014-000904-88. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

845. Pharmnet.Bund 2014. A 24-Week International, Multi-center, Randomized, Parallel-group, Double-blind Trial to Evaluate Metformin Extended Release Monotherapy Compared to Metformin Immediate Release Monotherapy in Adult Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemi: 2012-004531-23. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

846. Pharmnet.Bund 2014. A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug naive pati: 2010-021375-92. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

847. Pharmnet.Bund 2014. A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus(r)(insulin glargine) and Lyxumia (r)(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately: 2013-003171-35. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

848. Pharmnet.Bund 2014. A Comparison of Pharmacodynamics When Receiving a Double Dose of Insulin Peglispro or Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes

Mellitus: A Double-Blind, Crossover Design Study: The IMAGINE 8 Study: 2012-005174-56. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

849. Pharmnet.Bund 2014. A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic control on their current sulfonylurea monotherapy: 2012-001143-46. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

850. Pharmnet.Bund 2014. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel groups study to investigate the safety and tolerability, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of three BI 187004 doses given once daily as mono-therapy and of the highest BI 187004 dose g: 2013-003646-16. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

851. Pharmnet.Bund 2014. A twenty six week, randomized, open-label, 2-arm parallel group real world pragmatic trial to assess the clinical and health outcomes benefit of Toujeo(r) compared to standard of care insulin for initiating basal insulin in insulin naïve patients with unc: 2015-001831-18. sanofi-aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

852. Pharmnet.Bund 2014. Albiglutide + Insulin Glargine Versus Insulin Lispro + Insulin Glargine in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: The Switch Study: 2014-001821-34. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

853. Pharmnet.Bund 2014. An 8-week randomised, double-blind, parallel, multiple dose trial comparing NNC0123-0000-0338 in a tablet formulation and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes currently treated with oral antidiabetic therapy: 2014-002716-16. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

854. Pharmnet.Bund 2014. An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus: 2013-001473-24. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

855. Pharmnet.Bund 2014. Effects of Linagliptin on active GLP-1 concentrations in subjects with renal impairment: 2013-000364-28. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

856. Pharmnet.Bund 2014. Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes: 2013-004392-12. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

857. Pharmnet.Bund 2014. pilot study to investigate the effect of e.-coli-nissle as probiotic adjuvant to antidiabetic standard care in patients with diabetic mellitus type 2: 2014-000936-40. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

858. Pharmnet.Bund 2014. TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: 2008-006719-20. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

859. Pharmnet.Bund 2014. 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. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

860. Pharmnet.Bund 2015. A 26-week open label, randomised, 2-armed, parallel group, multi-centre trial investigating efficacy and safety of insulin detemir versus insulin Neutral Protamine Hagedorn in combination with the maximum tolerated dose of metformin and diet/exercise on g: 2013-005500-33. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

861. Pharmnet.Bund 2015. A phase IIa, dose-finding, double-blind, placebo-controlled, double-dummy,randomized, eightfold cross-over study to investigate the glucose loweringeffects of dextromethorphan alone or in combination with sitagliptin insubjects with type 2 diabetes mellit: 2013-003356-21. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

862. Pharmnet.Bund 2015. A Phase IIb, double blind, randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of two Aramchol doses versus placebo in patients with Non-Alcoholic- Steatohepatitis (NASH): 2014-003107-29. GALMED Pharmaceuticals LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

863. Pharmnet.Bund 2015. A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top: 2013-003131-30. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

864. Pharmnet.Bund 2015. A randomized, controlled, prospective trial examining the effectiveness of two insulin titration algorithms of long acting insulin (insulin glargine, Lantus(r) or insulin detemir, Levemir(r)) in subjects with Type 2 Diabetes mellitus treated with metformi: 2014-000493-19. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

865. Pharmnet.Bund 2015. Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment: 2014-003788-39. Profil Mainz GmbH & Co,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

866. Pharmnet.Bund 2015. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment: 2014-004895-48. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

867. Pharmnet.Bund 2015. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes: 2013-004502-26. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

868. Pharmnet.Bund 2015. SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY): 2014-003313-28. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

869. WHO ICTRP 2012. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Insulin in Subjects with Type 2 Diabetes: EUCTR2005-004671-38-HU. Takeda Global Research & Development Center, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004671-38-HU, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

870. WHO ICTRP 2012. A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere(r)/Insulin in Combination with Metformin or Technosphere(r)/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agent: EUCTR2006-002245-36-CZ. Mannkind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002245-36-CZ, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

871. WHO ICTRP 2012. Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY) - GLORY: EUCTR2008-006860-12-DE. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006860-12-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

872. WHO ICTRP 2012. Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control: EUCTR2006-002354-30-DE. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002354-30-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

873. WHO ICTRP 2012. Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Treatment: EUCTR2006-001938-41-DE. Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001938-41-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

874. WHO ICTRP 2012. Effect of glicemia normalization in fasting conditions by insulinic intensive treatment on frequency of restenosis after periferic angioplastic in patients affected by diabetes mellitus type II. - ND: EUCTR2008-000686-30-IT. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000686-30-IT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

875. WHO ICTRP 2012. Effects of liraglutide on pancreatic function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents: EUCTR2011-003335-63-IT. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003335-63-IT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

876. WHO ICTRP 2012. Impact of exercise training and insulin treatment in patients with type 2 diabetes treated with metformin: EUCTR2006-003269-15-SE. Karolinska University hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003269-15-SE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

877. WHO ICTRP 2012. Impact of Pioglitazone, Metformin and the combination of both on cardiovascular risk in insulin-treated patients with Type 2 diabetes - The PIOcomb Study - PIOcomb Study: EUCTR2007-006706-14-DE. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006706-14-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

878. WHO ICTRP 2012. Inhaled human insulin with the AERx(r) iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes: an eighteen-week, open-label, multicentre, randomised, parallel group trial to investigate efficacy and: EUCTR2006-004623-12-BG. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004623-12-BG, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

879. WHO ICTRP 2012. INVESTIGACION DE LA OBESIDAD EN LAS INCRETINAS:EVALUACIÓN DE NUEVOS TRATAMIENTOS DE DIABETES. EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS CON INSULINA, LIRAGLUTIDE Y CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA MEJORIA DE LA DIABETES TIPO II EN PACIENTES CON OBESIDAD GRADO I - ORIENTD: EUCTR2010-024024-14-ES. CAIBER (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024024-14-ES, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

880. WHO ICTRP 2012. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5): Effects on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride and metformin versus glimepiride and metformin combination therapy, and versus insulin glargine: EUCTR2005-003415-71-AT. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003415-71-AT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

881. WHO ICTRP 2012. Randomized, controlled, parallel-group study to investigate the clinical effictiveness of early insulin treatment in patients with latent autoimmune diabetes in adults [LADA] - LIT: EUCTR2006-004662-14-GB. Swansea NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004662-14-GB, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

882. WHO ICTRP 2012. Study of the effectiveness of bariatric surgery in the treatment of type II Diabetes Mellitus in patients with grade I obesity: EUCTR2011-005884-25-ES. Servicio de Endocrinologia y Nutricion. Hospital Universitari Bellvitge (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005884-25-ES, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

883. WHO ICTRP 2013. A multi-national, open labelled, randomised, stratified, parallel group 36 week comparison of twice daily Biphasic Insulin Aspart 30 versus thrice daily Biphasic Insulin Aspart 50 and 70 all in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes: EUCTR2004-002778-50-AT. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002778-50-AT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

884. WHO ICTRP 2013. Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients - Investigation on Postprandial Excursions of Proinsulin and PAI-1 Levels: EUCTR2009-015993-37-DE. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015993-37-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

885. WHO ICTRP 2013. Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus: EUCTR2009-016745-25-DE. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016745-25-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

886. WHO ICTRP 2013. Metformin in Gestational Diabetes: ACTRN12605000266662. Commercial sector/Industry HRC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000266662, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

887. WHO ICTRP 2013. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow up: ACTRN12605000311651. Commercial sector/Industry HRC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000311651, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

888. WHO ICTRP 2013. Testing insulin therapy and insulin/ metformin combination therapy for Type 2 Diabetes Mellitus prevention: ACTRN12611001216909. Individual Rishaal Sharma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001216909, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

889. WHO ICTRP 2014. AFFIRM trial:Alterations in Faecal Flora Intrinsically Related to Metformin: NTR1775. Academic Medical Center , Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1775, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

890. WHO ICTRP 2014. Does the drug Galvus enhance the effects of a protein preload to reduce blood glucose concentrations after a meal?: ACTRN12612001005842. Individual Professor Michael Horowitz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001005842, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

891. WHO ICTRP 2014. Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in patients with type 2 diabetes: NTR2022. University Medical Center Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2022, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

892. WHO ICTRP 2014. Efficacy and mechanisms of a short course of intensified insulin treatment on remission or responsiveness to oral therapy in type 2 diabetes:

EUCTR2011-001509-28-IT. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001509-28-IT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

893. WHO ICTRP 2014. Insulin combination therapy in type 2 diabetes: NTR660. Stichting Julius Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR660, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

894. WHO ICTRP 2014. Metformin versus insulin in the management of diabetes mellitus in pregnancy: ACTRN12614000942651. Individual Dr. Titus Beyuo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000942651, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

895. WHO ICTRP 2015. A clinical trial to compare the effects of metformin versus insulin in patients with diabetes in pregnancy: CTRI/2014/08/004835. N R S Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004835, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

896. WHO ICTRP 2015. A clinical trial to to compare pregnancy outcome in women with diabetes and poly cystic ovarin syndrome (PCOS) treated with metformin: CTRI/2009/091/000709. None (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000709, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

897. WHO ICTRP 2015. A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in participants aged 10-17 years with Type 2 Diabetes Mellitus: SLCTR/2014/036. Merck Sharp and Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/036, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

898. WHO ICTRP 2015. A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR, a Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Extended-Release Metformin in Pediatric Participants aged 10-17 years With Type 2 Diabetes Mellitus: SLCTR/2014/037. Merck Sharp and Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/037, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

899. WHO ICTRP 2015. Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes: NCT00971659. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971659, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

900. WHO ICTRP 2015. Blood sugar control after bypass operation - insulin vs oral medication: SLCTR/2014/024. National Hospital of Sri Lanka (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/024, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

901. WHO ICTRP 2015. Can oral medication replace Insulin Injections in pregnant women with Diabetes: CTRI/2011/08/001956. ICMR (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001956, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

902. WHO ICTRP 2015. Comparision metformin and insulin for treatment of diabetes gestational: JPRN-UMIN000005393. Sao Paulo University - Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005393, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

903. WHO ICTRP 2015. Comparison of Glucovance to Insulin for Diabetes During Pregnancy: NCT00371306. Regional Obstetrical Consultants (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371306, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

904. WHO ICTRP 2015. Comparison of metformin and insulin in treatment of gestational diabetes: IRCT201104162699N5. Vice Chancellor for Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104162699N5, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

905. WHO ICTRP 2015. Comparison of metformin and vildagliptin in type 2 diabetes assessed by meal tolerance test: JPRN-UMIN000010543. Hospital N. M. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010543, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

906. WHO ICTRP 2015. Comparison of Metformin with Glyburide in gestational diabetes: CTRI/2014/02/004418. Christian Medical College and Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004418, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

907. WHO ICTRP 2015. Comparison of two regimens of Insulin and Insulin-Metformin in glycemic control of type 2 Diabetic patients after CABG surgery: IRCT201008084365N5. Mazandaran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201008084365N5, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

908. WHO ICTRP 2015. Does blocking intestinal sweet taste sensing decrease glucose absorption in patients with type 2 diabetes?: ACTRN12615000948594. Hospital Royal Adelaide Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000948594, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E5.

909. WHO ICTRP 2015. Early Intermittent Intensive Insulin Therapy as an Effective Treatment of Type 2 Diabetes (RESET-IT Main Trial): NCT02192424. Mount Sinai Hospital, Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192424, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

910. WHO ICTRP 2015. Early management of type 2 diabetes: the way to regression or remission: ISRCTN81672669. Hospital S. C. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81672669, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

911. WHO ICTRP 2015. Effect of Metformin on gut microbiota and pancreatic beta cells function in patients with type 2 diabetes: ISRCTN39863743. Qilu Hospital, Shandong University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN39863743, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

912. WHO ICTRP 2015. Effect of pioglitazone and metformin in combination with insulin therapy in patients with type 2 diabetes: JPRN-UMIN000003830. Hospital C. M. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003830, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

913. WHO ICTRP 2015. Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus: JPRN-UMIN000002099. Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002099, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

914. WHO ICTRP 2015. Effects on re-endothelialisation in type 2 diabetic subjects on Bydureon treatment add on to Insulin versus Insulin alone, both in combination with Metformin: EUCTR2015-000846-42-SE. Stockholm South General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000846-42-SE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

915. WHO ICTRP 2015. Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere/Insulin in Combination With Metformin or Technosphere/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agents in Subjects With Type 2 Diabetes: NCT00332488. Mannkind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00332488, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

916. WHO ICTRP 2015. Efficacy of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Basal-bolus Multiple Daily Injections Regimen in Type 2 Diabetes: NCT00942318. University Hospital, Toulouse (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00942318, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

917. WHO ICTRP 2015. Efficacy of metformin in gestational diabetes: EUCTR2015-000361-31-ES. Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000361-31-ES, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

918. WHO ICTRP 2015. Efficacy/Safety Study of Amaryl(r)M 1/500 mg Twice Daily Versus Amaryl(r) 4 mg Both in Combination With Lantus(r) in Type 2 Diabetes Mellitus: NCT00913367. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00913367, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

919. WHO ICTRP 2015. Evaluation of metformin induced lactic acidosis in Type 2 Diabetic Patients after CABG Surgery: IRCT201008084365N4. Mazandaran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201008084365N4, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

920. WHO ICTRP 2015. FLuctuATion Reduction With inSULin and Glp-1 Added togetheR (FLAT-SUGAR): NCT01524705. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524705, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

921. WHO ICTRP 2015. Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?: NCT01215331. Université de Sherbrooke (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215331, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

922. WHO ICTRP 2015. Glyburide and Metformin for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. Systematic Review: NCT01998113. Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998113, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

923. WHO ICTRP 2015. Glycemia in Diabetic Elders Trial: NCT02029846. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029846, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

924. WHO ICTRP 2015. Metformin for gestational diabetes mellitus: IRCT201306057841N4. Isfahan University of Medical Sciences, Vice-Chancellery for Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201306057841N4, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

925. WHO ICTRP 2015. Metformin improves Endothelial function, endothelial progenitor cells and cardiovascular Risk factors In Type 1 diabetes (MERIT study): ISRCTN26092132. Gateshead Health NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN26092132, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

926. WHO ICTRP 2015. Metformin in the management of gestational diabetes mellitus: IRCT201105075591N2. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201105075591N2, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

927. WHO ICTRP 2015. Metformin is more effective than insulin in treating gestational diabetes: IRCT2014010116025N1. Vice Chancellor for Research and Technology, Hormozgan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014010116025N1, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

928. WHO ICTRP 2015. Phenotype Evaluation in Insulin Naive Patients Using Lantus (Insulin Glargine): NCT00653302. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00653302, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

929. WHO ICTRP 2015. Pioglitazone and/or Metformin as Treatment for Cognitive Impairments and Risk of Stroke in Patients with Type 2 Diabetes: ChiCTR-TCH-10001013. Union Hospital of Fujian Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TCH-10001013, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

930. WHO ICTRP 2015. Randomised controlled trial of nocturnal insulin glargine versus human insulatard in combination with metformin in patients with type two diabetes currently treated with metformin/insulatard combination therapy: ISRCTN76123473. Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN76123473, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

931. WHO ICTRP 2015. Reduced urine albumin excretion in community based collaborative care in elderly Chinese with type 2 diabetes: ISRCTN19750520. Ministry of Health of the People's Republic of China (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN19750520, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

932. WHO ICTRP 2015. Stop Emergency Room Visits for Hyperglycemia Project - District of Columbia (DC): NCT01033773. Medstar Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01033773, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

933. WHO ICTRP 2015. Study of laparoscopic biliopancreatic diversion modality for treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI between 30 and 35. [Estudio y resultados de una modalidad de derivación biliopancreática laparoscópica para el tratamiento de la diabetes tipo: ISRCTN59207763. Aragon Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN59207763, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

934. WHO ICTRP 2015. Study of Liraglutide Versus Insulin on Liver Fat Fraction in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01399645. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01399645, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

935. WHO ICTRP 2015. Study of Sitagliptin Treatment for Glycemic Control and Prevention of GAD-Ab Positive Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus in Osaka: JPRN-UMIN000007926. STGP-OSAKA study group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007926, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

936. WHO ICTRP 2015. The effect of Metformin in women with Type 2 diabetes during pregnancy: ISRCTN00928792. The Centre for Mother, Infant, and Child Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN00928792, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

937. WHO ICTRP 2015. The HOME Trial: Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects, a Randomized Controlled Trial: NCT00375388. Bethesda General Hospital, Hoogeveen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00375388, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

938. WHO ICTRP 2015. This study is done to assess Effectiveness and Safety study of a three drug combination with a two drug combination for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients who have never received insulin: CTRI/2011/06/001841. Abbott India Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001841, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

939. WHO ICTRP 2015. To compare the effect of oral drugs for Type 2 diabetes mellitus with insulin therapy in two randomised groups,to see remission of diabetes in two arms: CTRI/2012/07/002816. ICMR (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002816, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

940. WHO ICTRP 2015. Treatment of LADA(latent autoimmune diabetes in the adult): EUCTR2008-007945-29-SE. Institute of Cancer research and molecular medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007945-29-SE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

941. WHO ICTRP 2015. Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult: NCT01140438. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140438, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

942. WHO ICTRP 2015. Treatment with metformin to reduce insulin requirements in Diabetes in Pregnancy: SLCTR/2011/009. None (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2011/009, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

943. WHO ICTRP 2015. UK Prospective Diabetes Study - post study monitoring (PSM) and cohort follow-up (CFU): ISRCTN75451837. Medical Research Council (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75451837, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

944. WHO ICTRP 2015. use of oral hypoglycemic drug in pregnant diabetic women: CTRI/2013/10/004055. Maulana Azad Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004055, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-50 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 4-50 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.23 und Erweiterungsstudie 1245.31

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie 1245.23 ist die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo. Hierbei wurde die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo überprüft. Die Verabreichung erfolgte 24 Wochen als Zusatztherapie zu Metformin oder zu Metformin+Sulfonylharnstoff bei Patienten mit T2DM und ungenügender Blutzuckerkontrolle. Zudem wurde im Rahmen der Studie die Wirksamkeit, die Sicherheit und Verträglichkeit von 25 mg Empagliflozin bei Patienten mit sehr geringer Blutzuckerkontrolle unverblindet in einem Open-Label-Arm überprüft. Die Studie wurde in Bezug auf die Hintergrundbehandlung stratifiziert und die Strata unabhängig voneinander betrachtet. Bei der Hintergrundbehandlung handelte es sich entweder um Metformin allein (Subgruppe A) oder um Metformin in der Kombination mit Sulfonylharnstoff (Subgruppe B). Getestete Hypothesen: $H_{0,1}$: Keine Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{1,1}$: Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{0,2}$: Keine Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo $H_{1,2}$: Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo Beiden Hypothesen wurde eine gleichwertige Bedeutung zugeschrieben. Es gab keine a priori Annahme der Testreihenfolge der beiden separaten Hypothesen. Um die Überlegenheit von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu belegen, wurde ein zweiseitiger Test mit α=0,05 durchgeführt. Für die Analyse der Endpunkte wurden die Hypothesen mit einem Signifikanzniveau von 0,025 getestet. Es wurde keine Hypothese für den Open-Label-Arm der Studie getestet. Das Ziel der Erweiterungsstudie 1245.31 war die Überprüfung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit sowie der Langzeitwirksamkeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von BI 10773 (Empagliflozin; 10 oder 25 mg qd) bei Patienten mit T2DM im Vergleich zu Placebo bei Hintergrundbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoffen allein.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff vs. Empagliflozin 25 mg +Metformin+Sulfonylharnstoff vs. Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es in Studie 1245.23 sieben lokale und zwei globale Protokolländerungen. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen: Patienten werden mit einem HbA1c -Wert zwischen ≥7,0 % und ≤10,0 % statt zwischen ≥7,0 % und ≤11,0 % in die Studie eingeschlossen. Patienten in der Open-Label-Gruppe sollten ihre 8-Punkt-Plasmaglukoseprofile dokumentieren und ihre Heim-Plasmaglukosemessgeräte zwischen der ersten und dritten Visite erhalten. Patienten mit akutem Koronarsyndrom (nicht-STEMI, STEMI, unstabile Angina pectoris-Patienten) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Falls die HbA1c-Schwelle von >8,5 % bei einem Patienten zwischen den Wochen 12 und 24 überschritten wird, wird eine Rescue-Medikation verabreicht. Zur Gewährleistung einer erhöhten Patientensicherheit erfolgte die Beratung zur Sammlung der Laborstichproben vor der Verordnung der Versuchsmedikation und nicht unbedingt vor der Verordnung der Hintergrundtherapie. Die Bewertung des Laborparameters alpha 1-Mikroglobulin im Urin entfiel. Nur Patienten, die dem Zeitplan der Visiten, zusätzlich zur Erfüllung aller Einschlusskriterien, folgen konnten, wurden in die Studie aufgenommen. Beispiele für Arzneimittel gegen Adipositas wurden aus den Ausschlusskriterien entfernt. Präzisierung der Rescue-Medikation-Prozedur sowie Hinzunahme eines weiteren Bewertungsparameters (HbA1c). Die kurzzeitige Verwendung von Insulin war nur in Notfällen und bei Hospitalisierung gestattet. Entsprechend einer Forderung der FDA wurden Leberschäden als zusätzliches signifikantes unerwünschtes Ereignis mit aufgenommen. Bei klinisch relevanten Abweichungen, die in der zweiten Visite oder im EKG der dritten Visite entdeckt wurden, galt, dass diese bereits bei der Unterzeichnung der Einverständniserklärung existent waren. Jedes hypoglykämische Ereignis wurde bei einem PG-Wert ≤70 mg/dl aufgezeichnet, anstatt bei <70 mg/dl. Pharmakokinetische Tests wurden etwa bei 50 % der Patienten pro Region und Hintergrundtherapie durchgeführt. Wichtige Punkte der lokalen Protokolländerungen: Zwischen den Visiten 3 und 4 wurde eine Visite per Telefon in Frankreich hinzugefügt, um weitere Informationen bezüglich der Sicherheit und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Compliance zu sammeln. Die Open-Label-Gruppe wurde in Deutschland aus Sicherheitsgründen aus dem Protokoll entfernt. Veränderung des Einschlusskriteriums HbA1c auf ≥7 % und ≤9 % für Patienten im randomisierten Studienarm in Deutschland. In China wurde der Einschluss von Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingeschränkt. Patienten mit einem alpha 1-Mikroglobulin-/Kreatin-Wert von >28 mg/g wurden in China ausgeschlossen. In Indien wurden nur Patienten zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. In Studie 1245.31 gab es sieben lokale und drei globale Protokolländerungen. Um Daten von Patienten zu erfassen, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, wurde ein spezieller Follow-up-Prozess definiert. Um Belastungen für die Patienten zu vermeiden, entfielen die Instrumente für Health Care Resource Utilisation und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D). Zur Dokumentation von Leberschädigungen wurde spezifiziert, dass Patienten mit einer Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase und/oder der Alanin-Aminotransferase über das Dreifache der Obergrenze des Normalbereichs zusammen mit einer Erhöhung des Bilirubin-Wert auf mehr als das Zweifache des der Obergrenze des Normalbereichs (gemessen in der gleichen Blutprobe) nachverfolgt werden sollten. Das Zentrallabor musste die Prüfärzte informieren. Das Ereignis musste als SUE dokumentiert werden. Zusätzlich mussten in weiteren Labortests so schnell wie möglich Kreatinin oder Leberwerte geprüft werden. Es wurde spezifiziert, dass zur Feststellung einer Harnwegsinfektion die Leukozyten-Esterase gemessen werden sollte. Jede klinisch relevante Änderung im Echokardiogramm musste als UE dokumentiert werden und entsprechend der lokalen Leitlinien nachverfolgt und behandelt werden. Die Variable Baseline-HbA1c wurde als Kovariable in die ANCOVA-Modelle aufgenommen. Zusätzlich konnten zusätzliche Interaktionsterme in explorativen Analysen aufgenommen werden. Es wurde spezifiziert, dass kategoriale Variablen mit einer logistischen Regression mit Adjustierung für Baseline-HbA1c, Baseline-Nierenfunktion und geografische Region analysiert werden. Es wurden Korrekturen bei der Fallzahlberechnung vorgenommen. Es wurde festgelegt, dass nur eine Interim-Analyse durchgeführt wird. Es wurde entschieden, dass der Fokus dieser Langzeit-Erweiterungsstudie nicht nur auf der Sicherheit, sondern auch auf der Wirksamkeit liegen sollte. Dementsprechend wurde das Studienziel umformuliert. Die Auswertung der Wirksamkeit bleibt explorativ ohne konfirmatorisches Testen. Die geplanten statistischen Analysen wurden im Hinblick auf die folgenden Aspekte angepasst: Es wurde festgelegt, dass die Wirksamkeitsanalysen mit dem FAS durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wurde die Definition des FAS ergänzt. Das TS wurde neu definiert. Geografische Region wird nicht als fixer Faktor im ANCOVA-Modell verwendet. Für Patienten der Studie 1245.23 (Met+Sulfonylharnstoff war geografische Region die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		„Stratifikationsvariable“. Die Gesamtbehandlungsphase wurde als beginnend mit der ersten Einnahme der Studienmedikation in der Vorläuferstudie definiert. Es wurde festgelegt, dass alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen für alle vier Studien getrennt erfolgen. Daten zu Wirksamkeitsendpunkten wurden nach der ersten Einnahme der Rescue-Therapie auf fehlend gesetzt, sofern nicht im Einzelfall etwas anderes beschrieben wird. Sekundäre Endpunkte und weitere Endpunkte wurden ergänzt oder angepasst, um in einer Linie mit den anderen Studien zu Empagliflozin zu sein. Die Ausschlusskriterien 3 (Niereninsuffizienz) und 9 (Teilnahme an einer anderen klinischen Studie) wurden umformuliert. Um eine Forderung der FDA zu erfüllen und um eine ausreichend lange Nachbeobachtung zu gewährleisten, wurde der Follow-up Zeitraum auf 4 Wochen ausgedehnt. Gewicht, Hüftumfang, Lipidwerte und Biomarker wurden als Sicherheitsparameter für die Follow-up-Visite definiert. Gewicht wurde bei jeder Visite erhoben, um die Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel) zu berechnen. Entsprechend einer Leitlinie der FDA zu arzneimittelverursachten Leberschäden wurde eine isolierte Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase und/oder der Alanin-Aminotransferase auf über das Fünffache der Obergrenze des Normalbereichs (ohne eine Erhöhung des Bilirubin-Wert auf mehr als das Zweifache der Obergrenze des Normalbereichs) als zusätzliches Kriterium für eine Leberschädigung aufgenommen. Es wurde festgelegt, dass vor der Einleitung einer Rescue-Therapie zusätzlich zu einer Erhebung der Nüchternplasmaglukose ein HbA1c-Test erfolgen sollte, sofern der HbA1c-Wert nicht innerhalb von vier Wochen erhoben worden war. Dosisreduktionen der antidiabetischen Therapie (einschließlich Hintergrundtherapie) mussten im Patientendokumentationsbogen dokumentiert werden. Es erfolgte eine Konkretisierung der Prozedur, um die Fortführung des doppelblinden Designs nach Durchführung der Interimanalysen sicherzustellen. Bei der Analyse der Biomarker sollten neben den Daten der Vorläuferstudie 1245.20 auch die Daten der Vorläuferstudie 1245.23 herangezogen werden. Entsprechend einer Forderung des deutschen Bundesamts für Arzneimittel wurde festgelegt, dass die Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung oder anderer Erkrankungen in der Vorgeschichte als (S)UE im Patientendokumentationsbogen zu dokumentieren ist. Dies gilt auch bei der Änderung von Vitalparametern, Echokardiogramm, körperlicher Untersuchung und Laborwerten, wenn sie als klinisch bedeutsam eingestuft werden. Wichtige Punkte der lokalen Protokolländerungen: Die Zahl der japanischen Patienten wird in der Synopse angegeben. Außerdem wurde für Japan ergänzt, wie im Notfall die Entblindung erfolgen konnte. Um sicher zu stellen, dass Patienten mit einem HbA1c >9 % nicht ausschließlich mit Placebo behandelt werden, wurden in Deutschland zwingende Kriterien für die Einleitung der Rescue-Therapie ergänzt. Patienten, deren HbA1c trotz Rescue-Therapie über 9 % blieb, sollten aus der Studie ausgeschlossen werden. Wenn der Prüfarzt der Meinung war,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dass die antidiabetische Behandlung angepasst werden sollte, um das individuelle HbA1c-Ziel zu erreichen, konnte die Rescue-Therapie eingeleitet werden, ohne dass die entsprechenden Kriterien erfüllt waren. In einer weiteren Änderung für Deutschland wurde festgelegt, dass Patienten, deren HbA1c-Wert trotz Rescue- Therapie >9 % blieb, weiter an der Studie teilnehmen konnten, allerdings die Einnahme der Studienmedikation abbrechen mussten. In China wurden Cystatin C, der alpha 1-Mikroglobulin-/Kreatin-Wert und der N-Acetyl-beta-Glucosaminidase-/Kreatin-Wert bei jeder Visite bestimmt. Es wurden neue Bedingungen für den Abbruch der Studien-medikation auf Basis dieser Laborwerte definiert. In Irland sollte die Behandlung mit der Studienmedikation beendet werden, wenn die Verwendung von Resue-Therapie und ein weiterer Versuch unter den Rescue-Bedingungen zu bleiben (HbA1c >8,0 %) nicht zu ausreichender Wirksamkeit führte und der Prüfarzt mit keiner weiteren Verbesserung rechnete. In diesem Fall sollte als Grund für den Studienabbruch mangelnde Wirksamkeit dokumentiert werden.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Studie 1245.23**
		<u>Einschlusskriterien:</u>
		• Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM
		• Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der Screening-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist.
		• Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan.
		• Zuvor erfolgte Behandlung mit Metformin oder Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (unveränderte Therapie innerhalb zwölf Wochen vor Randomisierung). Die angewandte Metformin-Dosis betrug mindestens 1.500 mg pro Tag oder die maximal tolerierte Dosis. Die Sulfonylharnstoff-Dosis betrug mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen bis hin zur maximal tolerierbaren Dosis.
		• HbA1c beim Screening:
		  • HbA1c ≥7,0 % und ≤10,0 % bei randomisierter Behandlung (HbA1c von ≥7,0 % und ≤9,0 % in Deutschland)
		  • HbA1c von >10,0 % im Open-Label-Arm (Open-Label-Arm in Deutschland nicht zugelassen)
		• Alter beim Screening ≥18 Jahre (≤ 65 Jahre [Indien])
		• BMI beim Screening ≤45 kg/m²
		
		<u>Ausschlusskriterien:</u>
		• Während der Run-in-Phase des Placebos, unkontrollierte Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach einmaligem nächtlichen Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung
		• Akutes Koronarsyndrom (Non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris, Schlaganfall, oder TIA) drei Monate vor Unterzeichnung der Einwilligung
		• Lebererkrankung, definiert als SGOT, SGPT oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Normbereichs • Bariatrische Eingriffe innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Eingriffe, die eine Malabsorption hervorrufen könnten • Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren • Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachen (z. B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie) • Anti-Adipositas-Behandlung drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen während des Screenings, die zu einem instabilen Körpergewicht führen • Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM • Frauen mit der letzten Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten Compliance führt • Einnahme eines anderen Medikamentes im Rahmen einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte • Jegliche anderen Anti-Diabetes-Medikamente innerhalb der letzten zwölf Wochen vor Randomisierung, ausgeschlossen solche, die als Hintergrundtherapie zugelassen sind • Nierenfunktionseinschränkung, bestimmt durch die eGFR <30 ml/min/1,73 m², die während des Screenings oder während der Placebo-Run-in-Phase definiert wurde • Kontraindikation zu Metformin oder Sulfonylharnstoffen • Zusätzliches Kriterium in China: eGFR <60 ml/min, alpha 1-Mikroglubulin/Kreatinin Rate >28 mg/g zur Visite 1. **Studie 1245.31** <u>Haupteinschlusskriterium:</u> 1. Patienten mit T2DM, die die gesamte Behandlungsperiode der Vorgängerstudien 1245.19, 1245.20 oder 1245.23 erfolgreich durchlaufen haben, mit oder ohne Rescue-Therapie 2. Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der ersten Visite vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der örtlichen Gesetzgebung ist. Ausschlusskriterien: 1. Patienten mit einem oder mehreren Abbruchkriterien während der Behandlungsperiode der Vorläuferstudien 1245.19, 1245.20 oder 1245.23 2. Hinweise auf eine Lebererkrankung bezogen auf den Serumspiegel von entweder Alanin-Aminotransferase (SGPT),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aspartat-Aminotransferase (SGOT) oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normalbereichs, bestimmt während der letzten Visite der Vorgängerstudie 3. Niereninsuffizienz, definiert als eGFR <30 ml/min (schwere Nierenfunktionsstörung) bestimmt bei der letzten Visite der Vorläuferstudie. Zusätzliche Kriterien für China: eGFR <60 ml/min (mittelschwere bis schwere Nierenfunktionsstörung und Nierenerkrankung im Endstadium; MDRD Formel), sowie alpha 1-Mikroglobulin-/Kreatin-Wert >28 mg/g bei Visite 1 4. Kontraindikationen für Sitagliptin, Pioglitazon, Metformin oder Sulfonylharnstoff gemäß der örtlichen Zulassung, welche während der Teilnahme an der Vorläuferstudie 1245.19, 1245.20 oder 1245.23 auftraten 5. Zusätzliches Kriterium für Irland: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Prüfpräparat 6. Sitagliptin oder dessen Trägerstoffe (Laktoseintoleranz) 7. Frauen in der Prämenopause (letzte Menstruation weniger als ein Jahr vor der Einverständniserklärung), die stillten, schwanger oder im gebärfähigen Alter waren und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwandten bzw. während der Studie anwenden wollten und die nicht mit regelmäßigen Schwangerschaftstests während der Studie einverstanden waren. Akzeptable Methoden der Geburtenkontrolle waren die Ligatur der Eileiter, transdermale Pflaster, Hormonspirale, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Abstinenz (sofern von den lokalen Behörden akzeptiert), Doppelbarrieremethode und Vasektomie des Partners 8. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von drei Monaten vor der Einverständniserklärung, der die Studienteilnahme hätte beeinflussen können oder jeder andere Zustand, der die Befolgung der Studienprozeduren oder die korrekte Einnahme der Studienmedikation beeinträchtigt hätte. 9. Einnahme eines anderen Prüfpräparates im Rahmen einer anderen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Einnahme der Studienmedikation in dieser Studie (mit Ausnahme der Vorläuferstudien 1245.19, 1245.20 und 1245.23) oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie (mit einem Prüfpräparat und / oder Follow-up) nach Absetzen der Studienmedikation in dieser Studie. 10. Jeder andere klinische Zustand, der die Patientensicherheit während der Teilnahme an dieser klinischen Studie gefährden könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale, multizentrische Studie mit 148 Studienzentren in zwölf Ländern (China, Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Slowakei, Slowenien, Taiwan, Türkei, USA). Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (Oracle Clinical Remote Data Capture System).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	**Studie 1245.23** <u>Bei Vorbehandlung mit Metformin±Sulfonylharnstoff:</u> Offene Placebo-Run-in -Phase für zwei Wochen <u>Behandlung in der Metformin-Studiengruppe:</u>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>Administration etc.</td><td>Unveränderte Behandlung mit Metformin
Behandlung mit Studienmedikation für 24 Wochen
Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo/1 Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten
<u>Behandlung in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Studiengruppe:</u>
Unveränderte Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff
Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo/1 Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten
Behandlung mit Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg oder Placebo und Metformin+Sulfonylharnstoff

Studie 1245.31
<u>Bei allen Patienten wurde die Studienmedikation unverändert für weitere mindestens 52 Wochen fortgeführt. Damit ergibt sich eine Gesamtbeobachtungsdauer von mindestens 76 Wochen</u></td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:
<table>
<tr><td>Nr. der Visite</td><td>Studienwoche</td><td>Tage ab Randomisierung</td></tr>
<tr><td colspan="3">Studie 1245.23</td></tr>
<tr><td>1</td><td>-3 (Screening)</td><td>-21</td></tr>
<tr><td>2</td><td>-2 (Placebo-Run-in)</td><td>-14</td></tr>
<tr><td>3</td><td></td><td>1</td></tr>
<tr><td>4</td><td>6</td><td>43</td></tr>
<tr><td>5</td><td>12</td><td>85</td></tr>
<tr><td>6</td><td>18</td><td>127</td></tr>
<tr><td>7</td><td>24</td><td>169</td></tr>
<tr><td>8</td><td>25 (Follow-up)</td><td>176</td></tr>
<tr><td colspan="3">Studie 1245.31</td></tr>
<tr><td>1</td><td>24</td><td>169+7</td></tr>
<tr><td>2</td><td>30</td><td>211±7</td></tr>
<tr><td>3</td><td>41</td><td>288±7</td></tr>
<tr><td>4</td><td>52</td><td>365±7</td></tr>
<tr><td>5</td><td>64</td><td>499±7</td></tr>
<tr><td>6</td><td>76</td><td>533±7</td></tr>
<tr><td>Rx</td><td>Nach jeweils 12 Wochen nach Visite 6</td><td>Keine Angabe</td></tr>
<tr><td>Studienende</td><td>Letzte Rx-Visite+12 Wochen</td><td>Keine Angabe</td></tr>
<tr><td>Follow-up</td><td>Nach Studienende 4 Wochen Follow-up</td><td>Keine Angabe</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Studie 1245.23</u> <u>Der Hauptzielparameter</u> HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo-Run-in) und 8 (Follow-up). Als zentraler sekundärer Endpunkt wurde das Körpergewicht bei den Visiten 1 (Screening), 3 und 7 erfasst. Die Änderung des durchschnittlichen täglich ermittelten Plasmaglukosewertes wurde bei den Visiten 3 und 7 erhoben. <u>Primärer Endpunkt</u> • Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 24 (Baseline ist der letzte Wert vor der Randomisierung). <u>Wesentliche sekundäre Endpunkte</u> • Änderung des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 24 • Änderung des durchschnittlichen täglich gemessenen Glukosespiegels von Baseline bis Woche 24 (unter Verwendung des 8-Punkt-Plasmaglukoseprofils) <u>Weitere sekundäre Endpunkte</u> • Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0 % oder <6,5 % nach 24 Wochen • Erreichen des Eintritts der relativen Wirksamkeitsantwort durch Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5 % nach 24 Wochen • Änderung der NPG von Baseline bis Woche 24 • Änderung des Hüftumfangs von Baseline bis Woche 24 • Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks von Baseline bis Woche 24 • Erreichen eines Blutdrucks unter 130/80 mmHg nach 24 Wochen • Prozentualer Anteil der Patienten mit Hypertonie in der Krankengeschichte und mit einem Blutdruck, der zur Baseline nicht dem Zielwert entspricht, von weniger als <130/<80 mmHg nach 24 Wochen • Gewichtsreduktion >5 % nach 24 Wochen • Kombinierte Endpunkte: HbA1c Reduktion von ≥0,5 %, Reduktion des systolischen Blutdrucks von >3 mmHg, Abnahme des Körpergewichts >2 % nach 24 Wochen • Einsatz von Rescue-Medikation <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte</u> • UE • UE von besonderem Interesse inklusive protokollspezifischen signifikanten unerwünschten Ereignissen (verminderte Nierenfunktion und Leberverletzungen), protokollspezifischen UE (hypoglykämische Ereignisse, Harnwegsinfekte, genitale Infekte) und analyseplanspezifischen UE (Volumenverlust) • Kardiovaskuläre Ereignisse • Veränderungen von Baseline in den klinischen Laborwerten, Vitalparameter, 12-Kanal-EKG <u>Pharmakokinetische Endpunkte</u> • Stabiler Zustand der niedrigsten Plasmakonzentration von Empagliflozin in den Wochen 12 und 24 <u>Endpunkte, die auf Biomarkern basieren</u> (Erfassung von Baseline zu Woche 24) • C-Peptid • NPG • Verhältnis von Proinsulin/Insulin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verhältnis von Insulin/C-Peptid • Verhältnis von Insulin/Glucose • Homöostase-Modell zur Erfassung der Insulin-Resistenz und Sekretion • Abweichungsindex Durch Patienten berichtete Endpunkte • EQ-5D Visual Analogue Scale und Index Scores zum Gesundheitszustand bei Visiten • Verbrauch von Ressourcen des Gesundheitssystems als kumulative Daten über die Zeit Endpunkte basierend auf dem Nahrungstoleranztest (Meal tolerance test) • Veränderungen zwischen Baseline und Woche 24 für eine Subgruppe von PatientenPost-prandialer Glukosewert • Inkrementelle Area Under the Curve der Glukose, C-Peptid, Insulin und der abgeleiteten Verhältnisse **Studie 1245.31** Primärer Endpunkt (nur formal definiert, nicht als primärer Endpunkt ausgewertet): • Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 (Baseline ist der letzte Wert vor der Randomisierung in der Vorläuferstudie). Sekundäre Endpunkte: • Änderung des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 • Änderung der NPG von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 • Änderung des Hüftumfangs von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 • Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 Weitere Endpunkte • Kombinierte Endpunkt: HbA1c Reduktion von ≥0,5 %, Reduktion des systolischen Blutdrucks von >3 mmHg, Abnahme des Körpergewichts >2 % nach 52 bzw. 76 Wochen • Veränderung bis zur letzten Visite unter Behandlung für HbA1c, Gewicht, Hüftumfang, NPG, SBP und DBP • Erreichen des Eintritts der relativen Wirksamkeitsantwort durch einen HbA1c-Wert <7,0 % nach 52 bzw. 76 Wochen • Erreichen des Eintritts der relativen Wirksamkeitsantwort durch Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5 % nach 52 bzw. 76 Wochen • Gewichtsreduktion >5 % nach 52 bzw. 76 Wochen • Prozentualer Anteil der Patienten mit Hypertonie in der Krankengeschichte und mit einem Blutdruck, der zur Baseline nicht dem Zielwert entspricht, von weniger als <130/<80 mmHg nach 52 bzw. 76 Wochen • Einsatz von Rescue-Medikation Sicherheitsrelevante Endpunkte • UE • Hypoglykämien • UE von besonderem Interesse inklusive protokollspezifischen signifikanten unerwünschten Ereignissen (verminderte Nierenfunktion und Leberverletzungen), protokollspezifischen UE (hypoglykämische Ereignisse, Harnwegsinfekte, genitale Infekte) und analyseplanspezifischen UE (Volumenverlust)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kardiovaskuläre Ereignisse • Veränderungen von Baseline in den klinischen Laborwerten, Nierenfunktion, Albumin-Kreatinin-Verhältnis <u>Endpunkte, die auf Biomarkern basieren</u> (Erfassung von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 Woche 24) • C-Peptid • Nüchternplasmainsulin • Verhältnis von Proinsulin/Insulin • Verhältnis von Insulin/C-Peptid • Verhältnis von Insulin/Glukose • Homöostase-Modell zur Erfassung der Insulin-Resistenz und Sekretion • Abweichungsindex
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**<u>Studie 1245.23</u>** Die durchschnittliche Veränderung im HbA1c-Wert von Baseline bis Woche 23 um −0,5 % wurde für Empagliflozin im Vergleich zum Placebo, mit einer Standardabweichung von 1,2 %, angenommen. Um einen Unterschied zwischen Empagliflozin und dem Placebo mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 für jede primäre Hypothese zeigen zu können und mit der Annahme, dass HbA1c-Werte normalverteilt sind, wurde eine Stichprobe von 174 Patienten benötigt. Diese hätte eine Power ≥95 % für einen paarweisen Vergleich und eine Gesamt-Power von ≥90 %. Mit einer angenommenen Drop-out-Rate von 15 % würde die Fallzahl aus 205 Patienten pro Studienarm bestehen. Für diese Studie mit sechs Vergleichsgruppen wurde die Stichprobe von insgesamt 1.230 randomisierten Patienten errechnet, mit 615 Patienten pro Substudie. **<u>Studie 1245.31</u>** Es wurde keine formale Fallzahlbestimmung durchgeführt. In die Studie konnten alle Patienten eingeschlossen werden, die die Vorläuferstudien 1245.19, 1245.20 und 1245.23 beendet hatten, die Ein-/Ausschluss-kriterien der Studie erfüllten und eine Einwilligungserklärung unterschrieben. Es wurde erwartet, dass 1.920 Patienten aus den Vorläuferstudien in die Erweiterungsstudie eintreten würden; davon jeweils etwa 590 Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg bzw. Placebo und 150 Patienten mit Sitagliptin 100 mg. Unabhängig davon erfolgte eine Bestimmung der statistischen Power auf Basis der erwarteten Patientenzahlen. Unter der Annahme, dass die Veränderung des HbA1c-Werts einer Normalverteilung mit einer Standardabweichung von 1,1 % folgt und dass ein zweiseitiger Test mit einem Fehler erster Art von 5 % durchgeführt wird, war die Power, einen Unterschied von 0,5 % zwischen einer Empagliflozin-Gruppe (10 mg oder 25 mg) und Placebo in jeder der 4 Studien nachzuweisen, zwischen 92 % und 98 %.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Statistische Power zum Nachweis eines Unterschieds von 0,5 % im Vergleich zu Placebo Hintergrundtherapie: Metformin+Sulfonylharnstoff (von Studie 1245.23) Power (%): 98 Anzahl pro Behandlungsgruppe: 164
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Studie 1245.23** Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant und auch nicht durchgeführt. Die Studie wurde planmäßig (24 Wochen Behandlungszeit und eine Woche Follow-up) durchgeführt. **Studie 1245.31** Eine Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem in der letzten Vorläuferstudie die Datenbank geschlossen wurde. In der Interimanalyse wurden die Daten bis Woche 52 analysiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor organisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System IXRS bestimmt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrando-misierung, Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen je nach Substudie (Metformin alleine oder Metformin+Sulfonylharnstoff) lag bei 1:1:1. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening und der geografischen Region. Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden Sechser-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis	Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in das CRF eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren. Patienten der Open-Label-Behandlungsgruppe wurde bei einem kombinierten Besuch von Termin 2 und 3 im Anschluss an den Erstbesuch eine Medikamentennummer für Empagliflozin 25 mg zugeteilt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 8a
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?	**Studie 1245.23** Die Placebo-Run-in-Phase dieser Studie wurde als Open-Label durchgeführt, sodass sowohl Prüfärzte als auch Patient wussten, dass der Patient ein Placebo während der Einführungsphase erhielt. Der Randomisierungszeitraum dieser Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass nach Randomisierung weder Patient, noch Prüfärzte, noch irgendein anderer Beteiligter an der Studienauswertung oder mit einem Interesse an der Verblindung, Wissen über die tatsächliche Behandlung des Patienten erlangen konnte, mit Ausnahme des Bioanalyst. Die Verblindung war nicht anwendbar für Patienten im Open-Label-Arm. Der Zugang zur Randomisierung wurde beschränkt auf speziell zur Randomisierung verantwortliches Personal; dies wurde über ein Geheimhaltungsabkommen überwacht und dokumentiert, welches im CTMF aufbewahrt wurde. Die Kodierung der Randomisierung wurde für Bioanalysten zugänglich gemacht, um pharmakokinetische Proben von Placebo-Patienten auszuschließen. Die Bioanalysten durften die Randomisierungscodes oder die Ergebnisse der Messungen erst nach der offiziellen Entblindung offenlegen. Ein Sicherheitsentschlüsselungscode war über die Prüfärzte mittels IXRS erhältlich. Diese Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente notwendig für den Prüfarzt war, um eine geeignete medizinische Therapie zu bestimmen oder um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten entschlüsselt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des Fragebogens dokumentiert werden. Die Verblindung durfte nur dann aufgedeckt werden, wenn alle Fragebögen und alle anderen elektronischen Daten in die Datenbank eingefügt wurden, nachdem alle Fragestellungen beantwortet waren und die Datenbank verschlossen wurde. **Studie 1245.31** Da die Studiendaten für die Zwischenanalyse entblindet wurden, während die Erweiterungsstudie andauerte, wurden Verfahren umgesetzt, welche die Integrität der Studie schützten und dafür sorgen sollten, dass ethische Aspekte nicht verletzt wurden. Die Vertraulichkeit der Ergebnisse wurde bis zur Entblindung der Studie für die endgültige Analyse erhalten. Weder Patienten noch diejenigen, die die Behandlung durchführten oder diejenigen, die die Zielgrößen dieser Erweiterungsstudie beurteilten,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hatten Zugang zu Dokumenten, welche unverblindete Patientendaten enthielten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**Studie 1245.23** Pro Patient wurden täglich zwei Tabletten entsprechend einem Double-Dummy-Design verabreicht. Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (z. B. Empagliflozin 25 mg) und die zweite Tablette enthielt ein Placebo, das dem Aussehen der jeweils anderen Dosis entsprach (z. B. Placebo entsprechend Empagliflozin 10 mg). **Studie 1245.31** Die Patienten erhielten weiterhin die in der Vorläuferstudie zugeteilte Therapie. Dabei wurden keine Patienten eingeschlossen, die dem Open-Label-Arm zugeteilt waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Studie 1245.23** Die statistischen Auswertungen erfolgten separat für die Substudie A und Substudie B. Die Überprüfung der Hypothese der Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo im Bezug auf den primären Endpunkt erfolgte auf Basis von ANCOVA. Die Analyse wurde adjustiert nach geografischer Region, Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes wurde ebenfalls mit dem ANCOVA-Modell unter Verwendung einer Restricted Maximum Likelihood Methode durchgeführt. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden über einen Hierarchietest mit dem ANCOVA-Modell analysiert. Die Subgruppenanalysen wurden für den primären und die zentralen sekundären Endpunkte durchgeführt. Subgruppen waren Alter, Rasse, Baseline-HbA1c, Geschlecht und Diabetesdauer. Für sekundäre Endpunkte wie NPG und Blutdruck wurde das ANCOVA-Modell verwendet. Alle restlichen Endpunkte wurden deskriptiv beschrieben. Biomarker wurden ebenfalls deskriptiv beschrieben und zusätzlich die Änderung von Baseline zu Woche 24 mit ANCOVA-Modellen dargestellt. Der Einsatz von Rescue-Medikation wurde adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c über eine logistische Regression analysiert. Zusätzlich wurde der erstmalige Einsatz von Notfallmedikamenten über die Kaplan-Meier-Überlebenskurve im Vergleich zum Log-Rank-Test dargestellt. Die Daten des Open-Label-Arms, sowie die Sicherheitsanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für Laborparameter wurden ANCOVA-Analysen verwendet. **Studie 1245.31** Die statistischen Auswertungen erfolgten separat für die Substudie A (Vorläuferstudie 1245.20), Substudie B (Vorläuferstudie 1245.19), Substudie C (Vorläuferstudie 1245.23 mit Metformin-Hintergrundtherapie) und Substudie D (Vorläuferstudie 1245.23 mit Metformin+Sulfonylharnstoff-Hintergrundtherapie). Für alle Substudien wurden die Daten aus den jeweiligen Vorläuferstudien in die Analysen einbezogen. Die statistischen Analysen für die Veränderung gegenüber Baseline für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Endpunkte HbA1c, SBP, DBP, Gewicht und Hüftumfang erfolgte auf Basis von ANCOVA. Die Analyse wurde adjustiert nach geografischer Region, Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die Analysen wurden auf Basis des FAS-LOCF durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls mit dem ANCOVA-Modell unter Verwendung einer Restricted Maximum Likelihood Methode mit verschiedenen Analysedatensätzen durchgeführt. Für die Responder-Analysen für HbA1c, Körpergewicht und Blutdruck wurde ein logistisches Modell verwendet. Die Analyse wurde adjustiert nach geografischer Region, Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die Analysen wurden auf Basis des FAS-NCF durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden für die Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Subgruppen waren Alter, ethnische Herkunft, Baseline-HbA1c, Baseline-BMI, Baseline-Körpergewicht, geografische Region, Baseline-Nierenfunktion, Geschlecht und Baseline-Blutdruck (für SBP und DBP) bzw. Bluthochdruck in der Vorgeschichte (für Blutdruck-Responder-Analyse). Die weiteren Endpunkte wurden deskriptiv beschrieben. Biomarker wurden ebenfalls deskriptiv beschrieben. Der Einsatz von Rescue-Medikation wurde adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c über eine logistische Regression analysiert. Die Sicherheitsanalysen wurden anhand des TS durchgeführt. Die aktiven Behandlungsgruppen wurden deskriptiv mit Placebo verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Studie 1245.23** Subgruppenanalysen wurden für primäre und wesentliche sekundäre Wirksamkeitsparameter durchgeführt. ANCOVA-Modelle wurden für jede Subgruppe separat angepasst. Subgruppenanalysen des primären Endpunkts wurden adjustiert auf Therapie, Baseline-HbA1c-Wert, Nierenfunktion, geografische Region, Subgruppe und Interaktionsdauer. Folgende Subgruppen wurden untersucht: Alter, HbA1c, BMI , Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in der Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS, Proinsulinrate. Signifikante Subgruppenanalysen wurden mit einem Forest-Plot für jeden Endpunkt (p<0,1) grafisch dargestellt. **Studie 1245.31** Die Details der weiteren Analysen wurden im Analyseplan spezifiziert, bevor die ersten Daten für regulatorische Prozesse extrahiert wurden.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer	**Studie 1245.23/1245.31** Anzahl der Studienteilnehmer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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) Randomisierte Patienten Hintergrundtherapie Metformin: Empagliflozin 10 mg: 217 Empagliflozin 25 mg: 214 Placebo: 207 Open-Label-Arm: 69 (nur Studie 1245.23) Hintergrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff: Empagliflozin 10 mg: 226 Empagliflozin 25 mg: 218 Placebo: 225 Open-Label-Arm: 103 (nur Studie 1245.23) b) Behandelte Patienten Hintergrundtherapie Metformin: Empagliflozin 10 mg: 217 Empagliflozin 25 mg: 213 Placebo: 207 Open-Label-Arm: 69 (nur Studie 1245.23) Hintergrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff: Empagliflozin 10 mg: 225 Empagliflozin 25 mg: 216 Placebo: 225 Open-Label-Arm: 101 (nur Studie 1245.23) c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Hintergrundtherapie Metformin: Empagliflozin 10 mg: 217 Empagliflozin 25 mg: 213 Placebo: 207 Open-Label-Arm: 69 (nur Studie 1245.23) Hintergrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff: Empagliflozin 10 mg: 225 Empagliflozin 25 mg: 216 Placebo: 225 Open-Label-Arm: 101 (nur Studie 1245.23) In Studie 1245.31 wurde der formale primäre Endpunkt als sekundäres Zielkriterium ausgewertet.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT-Flussdiagramm.
14	Aufnahme /	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Studie 1245.23** Die Studie wurde durchgeführt von 07/2010 bis 02/2012. **Studie 1245.31** Die Studie wurde durchgeführt von 02/2011 bis 05/2013.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body-Mass-Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRF: Case Report Form; CTMF: Clinical Trial Master File; eCRF: elektronischer Dokumentationsbogen; ; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS-LOCF: Full Analysis Set-Last Observation Carried Forward; FAS-NCF: Full Analysis Set including Non-Completers as Failures; FDA: US-amerikanische Arzneimittelbehörde;GCP: Good Clinical Practice; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; HBGM: Heim-Plasmaglukosemessgeräte; HCRU: Health Care Resource Utilisation; HOMA-IR: Homöostase-Index-Insulinresistenz; HOMA-IS: Homöostase-Index-Insulinsensitivität; IXRS: Interactive Voice and Web Response System;MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TIA: Transiente ischämische Attacke; TS: Treated Set

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

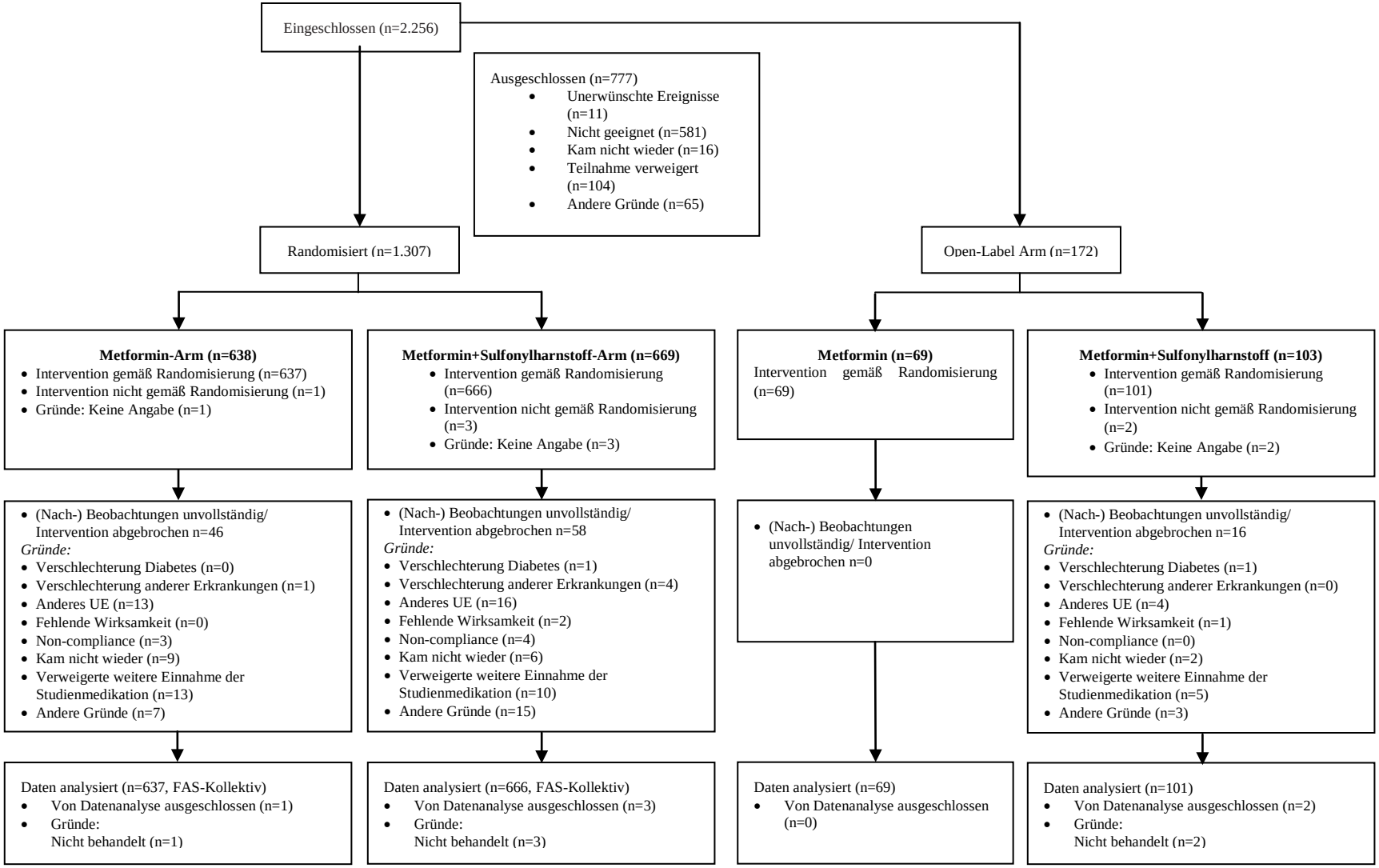


Abbildung 4-3: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.23

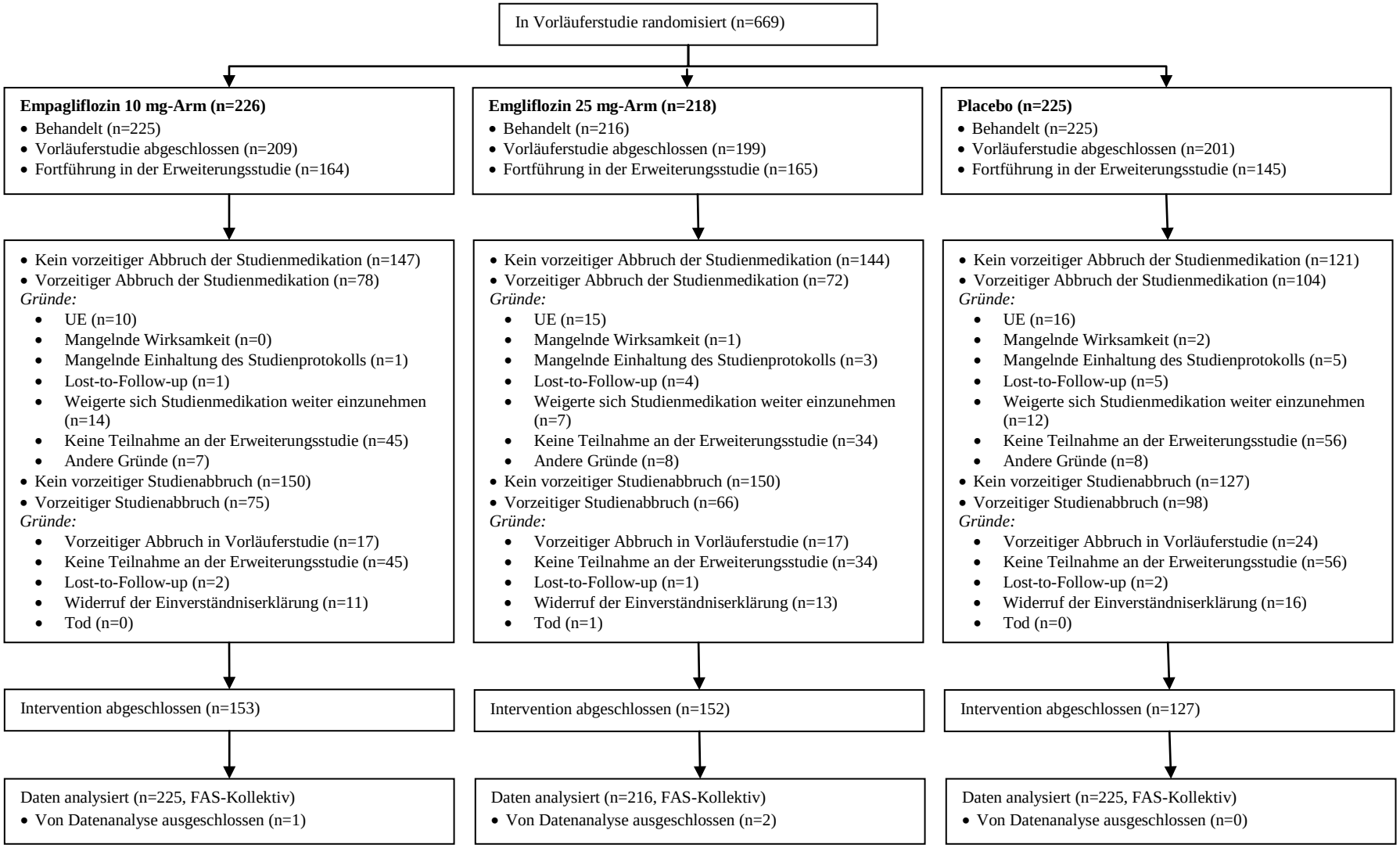


Abbildung 4-4: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.31

Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.33

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik von Empagliflozin (10 mg/Tag und 25 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo. Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte über 78 Wochen als Zusatztherapie zu Basalinsulin (Glargin, Detemir oder NPH Insulin allein) in einer fixen Dosierung in den ersten 18 Wochen (mit Ausnahme der Rescue-Medikation) und einer variablen Dosierung in den folgenden 60 Wochen ±Metformin±Sulfonylharnstoff bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Hypothesen: - Die primäre Analyse bestand aus dem paarweisen Vergleich jeder der beiden Dosierungen von Empagliflozin mit Placebo. Daher wurden zwei Null- und zwei Alternativhypothesen getestet: $H_{0,1}$: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{1,1}$: Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{0,2}$: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo $H_{1,2:}$ Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo Beide Hypothesen wurden mit einem Signifikanz-Niveau von 2,5 % getestet, was der Hälfte des gesamten Signifikanzniveaus von 5 % entspricht, gleichmäßig aufgeteilt auf die beiden zu vergleichenden Behandlungen. Es gab keine a priori Annahme bzgl. der Testreihenfolge der beiden Hypothesen. Für den zentralen sekundären Endpunkt der Änderung der Basalinsulin-Dosis von Baseline bis Woche 78 wurden die Null- und Alternativhypothesen wie folgt beschrieben: $H_{0,1a}$: Kein Unterschied in der Änderung der Basalinsulindosis in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{1,1a}$: Unterschied in der Änderung der Basalinsulindosis in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{0,2a}$: Kein Unterschied in der Änderung der Basalinsulindosis in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo $H_{1,2a}$: Unterschied in der Änderung der Basalinsulindosis in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo Für den zentralen sekundären Endpunkt der Änderung des HbA1c-Wertes in 78 Wochen wurde jede Dosierung auf Nichtunterlegenheit und – falls signifikant – auf Überlegenheit gegenüber Placebo getestet. Für Nichtüberlegenheit wurde ein einseitiger Test mit einem Signifikanzniveau von 1,25 % durchgeführt. Als Grenzwert wurde ein 0,3 % Unterschied zwischen der jeweiligen Empagliflozin-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierung und Placebo gewählt. Die Null- und Alternativhypothesen wurden wie folgt beschrieben: $H_{0,1b}$: Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo ≥0,3 % $H_{1,1b}$: Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo <0,3 % $H_{0,2b}$: Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo ≥0,3 % $H_{1,2b}$: Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo <0,3 % Wenn auf die Nichtunterlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bzgl. Änderung des HbA1c in 78 Wochen geschlossen werden konnte, wurden folgende Null- und Alternativhypothesen auf einem Signifikanzniveau von 2,5 % getestet: $H_{0,1c}$: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{1,1c}$: Unterschied in der Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{0,2c}$: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo $H_{1,2c}$: Unterschied in der Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multi-nationale, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Vergleichsstudie zum Vergleich von Empagliflozin (10 mg und 25 mg) mit Placebo in Kombination mit Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg zu Empagliflozin 25 mg zu Placebo).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es vier lokale (Korea und Frankreich) und zwei globale Protokolländerungen. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerung: • Pioglitazone wurden als Rescue-Medikation ausgeschlossen. • Die Ermittlung eines 8-Punkte-Plasmaglukoseprofils wurde eingeführt. Die Häufigkeit der HbA1c-Messungen wurde erhöht. • Die Reduktion der Insulindosis wurde als zentraler sekundärer Endpunkt eingeführt. • Entsprechend einer FDA-Forderung wurde die Nachbeobachtungsphase von einer auf vier Wochen verlängert. Wichtige Punkte der lokalen Protokolländerungen: • In Frankreich wurden zusätzlich Messungen von Albumin, Glukose und Kreatinin in Sammelurin über 24 Stunden durchgeführt. Die Häufigkeit der Plasmaglukosemessung zu Hause wurde so geändert, dass während der Behandlungsphase mindestens einmal täglich eine Messung durchgeführt wurde, um den Umgang mit Hypoglykämien während der Studie klarzustellen. • In Korea wurde das 8-Punkt-Plasmaglukoseprofil nur bei solchen Patienten erstellt, die nach der Einführung der globalen Protokolländerung Nummer 2 in die Studie eingeschlossen wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung beim Screening in Übereinstimmung mit dem GCP und lokalen Bestimmungen • Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM in Behandlung mit Basalinsulin (Glargin oder Determir ≥20 I.E./Tag) oder NPH-Insulin (≥14 I.E./Tag)±Metformin±Sulfonylharnstoff. Die Gesamtinsulindosis sollte in den zwölf Wochen vor Randomisierung um nicht mehr als 10 % im Vergleich zum Baseline geändert worden sein. Die orale Antidiabetestherapie sollte mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung nicht geändert worden sein. • HbA1c >7,0 % und ≤10 % beim Screening • Eignung zur Studienteilnahme gemäß des Untersuchungsausschusses (Bewertung aller alternativen Therapieoptionen und Erwägung, ob der Patient die Studie abschließen würde) • Alter ≥18 Jahre beim Screening • BMI ≤45 kg/m² beim Screening <u>Ausschlusskriterien:</u> • Unkontrollierte Hyperglykämien mit einem NPG >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) oder normaler Plasmaglukose >400 mg/dl

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(>22,2 mmol/l) in stichprobenartig durchgeführten Messungen während der Open-Label Placebo Run-in-Phase und einer zweiten Messung zur Bestätigung (nicht am gleichen Tag). Dieses Kriterium galt ausschließlich für das Screening. Nach dem Screening galten die Notfallkriterien • Regelmäßige (Prüfarzt-bestätigte) Hypoglykämien während der Therapie mit Basalinsulin • Herzinfarkt, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacken innerhalb der letzten drei Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie • Eingeschränkte Leberfunktion, festgelegt durch eine um das Dreifache des beim Screening festgelegten Normwertes erhöhte Serumkonzentration von Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase oder alkalischer Phosphatase • Eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als eine GFR <30 ml/min/1,73 m^2 • Jegliche Kontraindikation für Metformin definiert nach dem lokalen Label des eingesetzten Präparats bei Patienten mit Metformintherapie • Jegliche Kontraindikation für Sulfonylharnstoffe definiert nach dem lokalen Label des eingesetzten Präparats bei Patienten mit Sulfonylharnstofftherapie • Jegliche Kontraindikation für Basalinsulin (Glargin, Detemir oder NPH) definiert nach dem lokalen Label des eingesetztem Präparats • Bekannte Hypersensitivität oder Allergie auf das zu untersuchende Produkt oder dessen Bestandteile • Behandlung mit einem anderen oralen Antidiabetikum oder anderen antidiabetischen Medikamenten, außer Metformin ±Sulfonylharnstoffen innerhalb der letzten drei Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie • Behandlung mit kurzwirksamem Insulin, Glucagon-like Peptid-1 (GLP)-1 Analoga oder Amylin-Agonisten innerhalb der letzten drei Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie • Magen-Bypass Operationen oder andere gastrointestinale Operationen, die die Absorption des Wirkstoffs negativ beeinträchtigen könnten • Behandlung mit Antiadipositas-Medikamenten (z. B. inklusive aber nicht ausschließlich Sibutramin, Orlistat oder Rimonabant), innerhalb der letzten drei Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie • Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie • Maligne Vorerkrankung mit Ausnahme von Basal-und Plattenepithelkarzinomen in den letzten fünf Jahren • Prämenopausale Frauen (letzte Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung), die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte • Dyskrasie oder jegliche Störungen, die zur Hämolyse oder instabilen roten Blutkörperchen führen. Bei Patienten mit Hämolyse kann kein akkurater HbA1c-Wert ermittelt werden • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten zwei Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Internationale, multizentrische Studie mit 97 Studienzentren in sieben Ländern (USA, Korea, Dänemark, Frankreich, Irland, Portugal, UK).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Offene Placebo Run-in-Phase: zwei Wochen. Die Zusatzbehandlung mit Metformin±Sulfonylharnstoffen durfte während der Studie nicht verändert werden. Die Basalinsulindosis konnte vom Prüfarzt ab Visite 6 (Woche 18) angepasst werden (ausgenommen Rescue-Medikationsplan). <u>Behandlung in den Empagliflozin-Studiengruppen</u> Empagliflozin 10 mg/Tag (zweimal 5 mg, orale Einnahme, Filmtabletten) oder 25 mg/Tag (einmal 25 mg und einmal Placebo, orale Einnahme, Filmtabletten) <u>Behandlung in den Placebo-Studiengruppe</u> Pro Tag zweimal Placebo, orale Einnahme, Filmtabletten Die 5 mg- und 25 mg-Tabletten von Empagliflozin unterschieden sich äußerlich nicht von den Placebo-Tabletten.
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	<u>Erhebungszeitpunkte</u>

Nr. der Visite	Studienwoche	Tage ab Randomisierung
1	-3 (Screening)	-21
2	-2 (Placebo-Run-in)	-14
3	0	1
4	6	43
5	12	85
6	18	127
7	30	211
8	42	295
9	54	359
10	66	463
11	78	447

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		12 | 82 (Follow-up) | 575 Hauptzielparameter HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo Run-in), 4 und 12 (Follow-up). Primäre Endpunkte: • Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 18 (Baseline ist der ermittelte Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung [Visite 3]). Zentrale sekundäre Endpunkte: • Änderung der Basalinsulindosis von Baseline bis Woche 78 • Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 78 Weitere sekundäre Endpunkte: • Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0 % nach 18, 54 und 78 Wochen • Erreichen der relativen Wirksamkeitsantwort durch HbA1c-Reduktion ≥0,5 % nach 18, 54 und 78 Wochen • Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 54 • Änderung der Basalinsulindosis von Baseline bis Woche 54 • Änderung des NPG im Plasma von Baseline bis Woche 18, 54 und 78 • Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 18, 54 und 78 und 82 (Follow-up) Sicherheitsrelevante Endpunkte: • Auftreten und Intensität UE • Hypoglykämische Ereignisse • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • Veränderungen der Pulsrate über die Zeit von Baseline • Veränderungen der Lipidparameter über die Zeit von Baseline • Veränderungen der klinischen Laborwerte über die Zeit von Baseline Andere Endpunkte: • Pharmakokinetik von Empagliflozin • Einnahme von Rescue-Medikation • Zeit bis zur ersten Einnahme von Rescue-Medikation • Änderung des durchschnittlichen täglich ermittelten PG-Wertes von Baseline bis Woche 18, 54 und 78 (unter Verwendung des 8-Punkt-Plasmaglukoseprofils) • Gewichtsreduktion >5 % von Baseline • Änderung des EQ-5D-Werts zum Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 18 und 78 • Änderung der GFR von Baseline bis Woche 18, 78 und 82 • Änderung des Hüftumfangs von Baseline bis Woche 18 und 78 • Änderung des BMI von Baseline bis Woche 54 und 78 • Änderung des SBP und DBP von Baseline bis Woche 18, 54 und 78
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Siehe Punkt 3b.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme eines Signifikanzniveaus von 2,5 % und einer Stichprobengröße von 150 Patienten pro Studienarm würde die Studie einen Effekt von 0,40 mit einer SD von 1,0 % zwischen den beiden Studienarmen mit einer Power von 88 % zeigen. Bei einem leicht erhöhten SD von 1,1 %, würde sich die Power auf 81 % reduzieren. Die beobachtete SD in der Studie lag zwischen 0,78 % und 1,07 % für HbA1c-Werte bei Baseline und nach 18 Wochen. Die beobachteten Unterschiede waren größer als 0,4 %, so dass die tatsächliche Power größer war als die geplante Power. Die Fallzahlen wurden mit Hilfe eines t-Tests zur Bestimmung des Unterschieds zwischen den Studienarmen bestimmt. Beim finalen Modell handelte es sich allerdings um ein ANCOVA-Modell, welches die Gesamtvarianz reduzierte. Daher hatte die finale Analyse mehr Power als oben beschrieben. Für den Nichtunterlegenheits-Test hätte ein einseitiger Test mit einem Signifikanzniveau von 1,25 % und unter Annahme einer SD von 0,8 eine Power von 83 %. In dieser Studie wurde für diesen Hypothesentest Überlegenheit erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt. Die Studie wurde planmäßig (78 Wochen Behandlungszeit und vier Wochen Follow-up) durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG vorgenommen. Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu den einzelnen Untersuchungsgruppen (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Placebo) zugeteilt. Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Systems IVRS/IWRS erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System bestimmt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %) und Zentrums. Um eine ungleiche Verteilung der Behandlungsmethode und HbA1c-Kategorien zu verhindern, wurden jedem Zentrum ein oder mehrere komplette Blöcke zugeteilt. Die Blockgröße dieser Studie betrug sechs (zwei Patienten pro Studienarm in jedem Block).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch IVRS/IWRS bestimmt. Dieses involvierte einen Pseudo-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in den Patientenfragebogen eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG vorgenommen. Patienten wurden durch Entscheidung der Prüfarzt in die Studie aufgenommen. Der Studieneinschluss hing von der medizinischen Vorgeschichte, einer körperlichen Untersuchung und klinischen Laborwerten ab. Nach der zweiwöchigen Placebo Run-in-Phase wurden die Patienten zu den Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Zuteilung wurde durch IVRS/IWRS bestimmt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Placebo Run-in-Phase dieser Studie wurde als Open-Label durchgeführt, sodass sowohl Prüfarzt als auch Patient wussten, dass der Patient Placebo während der Run-in-Phase erhielt. Die randomisierte Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass nach Randomisierung weder Patient, noch Prüfarzt, noch eine andere Person, die an der Studienauswertung beteiligt war oder ein Interesse an der doppelt verblindeten Studie hatte, Wissen über die tatsächliche Behandlung des Patienten erlangen konnte. Der Zugang zu den Randomisierungscodes wurde auf speziell für die Randomisierung verantwortliches Personal beschränkt. Die Kodierung der Randomisierung wurde für Bioanalysten zugänglich gemacht, um pharmakokinetische Proben von Patienten, die eine Placebo-Behandlung erhielten, auszuschließen. Die Bioanalysten durften die Randomisierungscodes oder die Ergebnisse der Messungen erst nach der offiziellen Entblindung offenlegen. Ein Sicherheitsentschlüsselungscode war für die Prüfarzt mittels IVRS/IWRS erhältlich. Diese Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente für den Prüfarzt notwendig war, um eine geeignete medizinische Therapie zu bestimmen oder um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten entschlüsselt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des Fragebogens dokumentiert werden. Die Verblindung durfte nur dann aufgedeckt werden, wenn alle Fragebögen und alle anderen elektronischen Daten in die Datenbank eingefügt wurden, nachdem alle Fragestellungen beantwortet waren und die Datenbank geschlossen wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Jeder Patient hatte zwei Tabletten täglich einzunehmen, je eins von zwei zur Verfügung gestellten Fläschchen. Patienten der Empagliflozin 10 mg-Gruppe erhielten zwei Tabletten à 5 mg. Patienten der Empagliflozin 25 mg-Gruppe erhielten einmal 25 mg und einmal Placebo. Die Placebo- sowie die aktiven Tabletten waren in ihrer äußeren Erscheinung identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die statistischen Analysen wurde SAS® Version 9.2. verwendet. <u>Analyse Populationen</u> • Screened Patient Set: alle Patienten, die an mindestens einer Screening-Prozedur teilgenommen und ihre Einverständniserklärung gegeben haben • Randomisierungsset: alle randomisierten Patienten • Treated Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben • FAS: alle randomisierten und behandelten Patienten mit einem HbA1c-Baseline-Wert • FAS18-Completers: alle Patienten aus dem FAS, die in 18 Wochen (Visite 6) die Studie nicht vorzeitig abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer absolvierten und für die ein in Woche 18 ermittelter HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag. • FAS78-Completers: alle Patienten aus dem FAS, die in 78 Wochen (Visite 11) die Studie nicht vorzeitig abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer absolvierten und für die ein in Woche 78 ermittelter HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag. • FAS78-SI-Completers: alle Patienten aus dem FAS-Completers-Set, die während der letzten 12 Wochen vor dem letzten Behandlungsdatum (Visite 11) eine stabile Basalinsulindosis erhielten. Eine stabile Dosis bedeutete nicht mehr als ±10 % Veränderung über sieben oder mehr Tage eingenommen zwischen Visite 10 (Woche 66) und Visite 11 (Woche 78). Für Patienten mit einer Dosis von weniger als 40 U/Tag wurde die stabile Dosis als nicht mehr als ±4 U/Tag Veränderung von Baseline über sieben oder mehr Tage eingenommen zwischen Visite 10 und Visite 11 definiert. • PPS18: alle Patienten des FAS, die bis zu Visite 6 (Woche 18) keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte. • PPS54: alle Patienten des FAS, die bis zu Visite 9 (Woche 54) keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte. • PPS78: alle Patienten des FAS, die bis zu Visite 11 (Woche 78) keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte. • PPS18-Completers: alle Patienten aus dem PPS18, welche die Studie nicht vor Woche 18 abbrachen und die gleichen

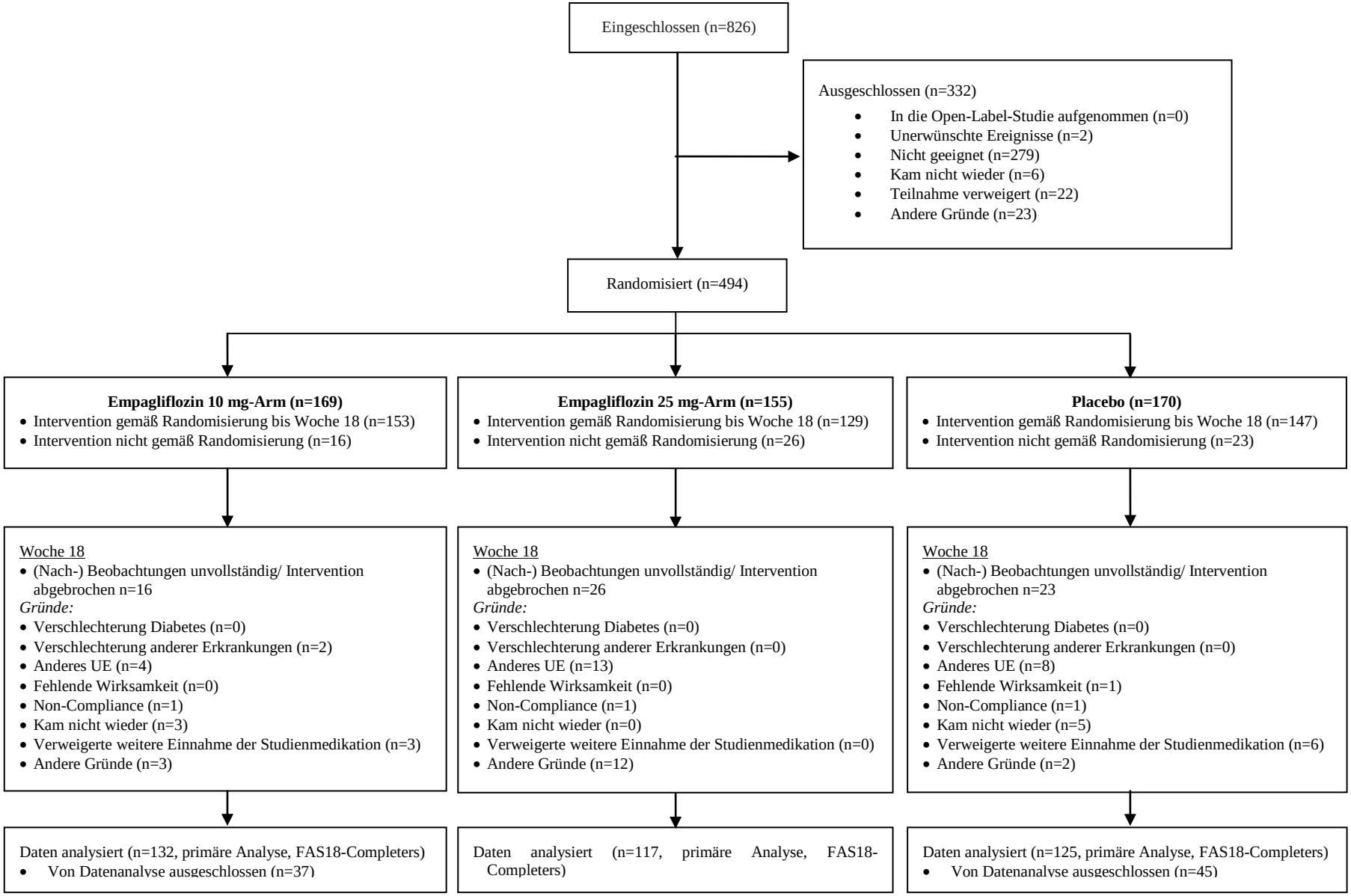
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsdauer- und HbA1c-Vorgaben wie für das FAS18-Completers-Set erfüllten • PPS54-Completers: alle Patienten aus dem PPS54, welche die Studie nicht vor Woche 54 abbrachen und die gleichen Behandlungsdauer- und HbA1c-Vorgaben wie für das FAS54-Completers-Set erfüllten • PPS78-Completers: alle Patienten aus dem PPS78, welche die Studie nicht vor Woche 78 abbrachen und die gleichen Behandlungsdauer- und HbA1c-Vorgaben wie für das FAS78-Completers-Set erfüllten • FUS: alle Patienten des FAS, die eine Follow-up Visite 12 mindestens zwei Wochen (d.h. mehr als 14 Tage) nach Datum des Behandlungsstops der Studie absolvierten. <u>Primäre Analysen</u> ANCOVA: Vergleich der Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 18 (Visite 6), einschließlich Behandlung und geografischer Region als feste Effekte und dem Baseline-HbA1c als lineare Kovariable. Die primäre Analyse wurde am FAS18-Completers Set durchgeführt. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Aufgrund einer hohen Studienabbruchrate wurde die primäre Analyse auf Basis der FAS-Completers anstatt auf der FAS-Population durchgeführt. <u>Sekundäre Analysen</u> <u>Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt</u> Um den Einfluss von wichtigen Protokollverletzungen und vorzeitigem Behandlungsabbruch auf den primären Endpunkt zu untersuchen, wurden verschiedene Analyse-Sets (FAS18, PPS18, FAS78-Completers und PPS18-Completers) herangezogen. Der Einfluss von Einnahmen von Rescue-Medikation und fehlenden Daten wurde anhand von OC-IR-, OC- und LOCF-Fällen bestimmt. Zusätzlich wurde der primäre Endpunkt anhand der FAS (OC) mittels eines auf beschränkte Maximum-Likelihood-basierenden MMRM-Ansatzes analysiert. Das Modell enthielt Behandlung, Region, Visite die Interaktion Visite/Behandlung als feste Klassifizierungsparameter und Baseline-HbA1c als lineare Kovariable. <u>Analyse der zentralen sekundären Endpunkte</u> Die Veränderung der Endpunkte in 78 Wochenwurde mittels ANCOVA berechnet, basierend auf der FAS (LOCF)-Population. Für die primäre Analyse wurde das FAS78-Completers Set verwendet. Das Modell ähnelte dem für die Analyse des primären Endpunkts verwendeten Modell, wobei die entsprechenden sekundären Endpunkte zu Baseline als lineare Kovariablen hinzugefügt wurden. Die Sensitivitätsanalyse der zentralen sekundären Endpunkte beinhaltete Wiederholungen der Analyse basierend auf FAS78, PPS78, PPS78-Completers und FAS78-SI-Completers. Der Einfluss von Einnahmen von Rescue-Medikation und fehlenden Daten wurde anhand von OC-IR-, OC- und LOCF-Fällen bestimmt. MMRM-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Modelle wurden auf die zentralen sekundären Endpunkte angewendet. <u>Weitere kontinuierliche Endpunkte</u> Das Modell zur Analyse der weiteren (sekundären) kontinuierlichen Endpunkte gleicht der primären Analyse. Zur deskriptiven Darstellung der Veränderung der Wirksamkeitsparameter von Baseline über die Zeit wurden Tabellen und Abbildungen verwendet. <u>Treat-to-Target Wirksamkeitsantwort</u> Für den HbA1c war die Treat-to-Target Wirksamkeit definiert als HbA1c <7 % nach Woche 18, 54 und 78. Kategorische Endpunkte wurden tabellarisch dargestellt (mit absoluter und relativer Häufigkeit pro Behandlungsgruppe, ggf. pro Untersuchung). Binäre Endpunkte wurden über ein logistisches Regressionsmodell erfasst. Odds Ratios mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert wurden berechnet. <u>Analyse der Einnahme der Rescue-Medikation</u> Rescue-Medikation wurde über zwei verschiedene Ansätze definiert. Der erste Ansatz definierte Rescue-Medikation als Indikator für fehlende Wirksamkeit. Um den Einsatz der Rescue-Medikation in den verschiedenen Behandlungsgruppen zu analysieren, wurden zwei Analysen mittels logistischer Regression durchgeführt. Die erste Analyse betrachtete den mindestens einmaligen Einsatz der Rescue-Medikation innerhalb der unveränderten Insulindosis-Phase (in 18 Wochen). Die zweite Analyse betrachtete den mindestens einmaligen Einsatz der Rescue-Medikation innerhalb der gesamten Behandlungsphase (in 78 Wochen). Beide Analysen beinhalteten Behandlung als festen Effekt und HbA1c als kontinuierliche Kovariable. Zusätzlich wurde die Zeit bis zur ersten Einnahme von Rescue-Medikation anhand von Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeits-Schätzungen analysiert. Diese wurden mittels Log-Rank-Tests verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für Veränderungen der primären und zentralen sekundären Wirksamkeitsparameter in 18 Wochen basierend auf FAS (LOCF) durchgeführt. Folgende Subgruppen wurden untersucht: Alter, HbA1c, BMI, Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion. Sehr kleine Subgruppen mit weniger als 21 Teilnehmern wurden in der ANCOVA-Analyse ausgeschlossen. Diese wurden jedoch in der deskriptiven Statistik beschrieben.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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	<u>Anzahl der Studienteilnehmer</u> 1. Randomisierte Patienten Empagliflozin 10 mg-Arm: 169 Empagliflozin 25 mg-Arm: 155 Placebo-Arm: 170 2. Behandelte Patienten Empagliflozin 10 mg-Arm: 169 Empagliflozin 25 mg-Arm: 155 Placebo-Arm: 170 3. Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden (FAS18-Completers) Empagliflozin 10 mg-Arm: 132 Empagliflozin 25 mg-Arm: 117 Placebo-Arm: 125
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 11/2009 bis 05/2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; CONSORT: Consolidated Statement of Reporting Trials; DBP: Diastolischer Blutdruck; FAS: Full Analysis Set; FDA: US-amerikanische Gesundheitsbehörde; FUS: Follow-up Set; GCP: Good Clinical Practice; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; GLP: Glucagon-Like Peptide; H: Hypothese; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; I.E.: Internationale Einheit(en); IVRS/IWRS: Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System); LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; SBP: Systolischer Blutdruck; OC: Beobachtete Fälle; OC-IR: Observed Cases Including Values on Rescue Medication; PPS: Per-Protocol Set; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; U/Tag: Einheiten pro Tag


Eingeschlossen (n=826)
Ausgeschlossen (n=332)
In die Open-Label-Studie aufgenommen (n=0)
Unerwünschte Ereignisse (n=2)
Nicht geeignet (n=279)
Kam nicht wieder (n=6)
Teilnahme verweigert (n=22)
Andere Gründe (n=23)
Randomisiert (n=494)
Empagliflozin 10 mg-Arm (n=169)
Intervention gemäß Randomisierung bis Woche 18 (n=153)
Intervention nicht gemäß Randomisierung (n=16)
Empagliflozin 25 mg-Arm (n=155)
Intervention gemäß Randomisierung bis Woche 18 (n=129)
Intervention nicht gemäß Randomisierung (n=26)
Placebo (n=170)
Intervention gemäß Randomisierung bis Woche 18 (n=147)
Intervention nicht gemäß Randomisierung (n=23)
Woche 18
(Nach-) Beobachtungen unvollständig/ Intervention abgebrochen n=16
Gründe:
Verschlechterung Diabetes (n=0)
Verschlechterung anderer Erkrankungen (n=2)
Anderes UE (n=4)
Fehlende Wirksamkeit (n=0)
Non-Compliance (n=1)
Kam nicht wieder (n=3)
Verweigerte weitere Einnahme der Studienmedikation (n=3)
Andere Gründe (n=3)
Woche 18
(Nach-) Beobachtungen unvollständig/ Intervention abgebrochen n=26
Gründe:
Verschlechterung Diabetes (n=0)
Verschlechterung anderer Erkrankungen (n=0)
Anderes UE (n=13)
Fehlende Wirksamkeit (n=0)
Non-Compliance (n=1)
Kam nicht wieder (n=0)
Verweigerte weitere Einnahme der Studienmedikation (n=0)
Andere Gründe (n=12)
Woche 18
(Nach-) Beobachtungen unvollständig/ Intervention abgebrochen n=23
Gründe:
Verschlechterung Diabetes (n=0)
Verschlechterung anderer Erkrankungen (n=0)
Anderes UE (n=8)
Fehlende Wirksamkeit (n=1)
Non-Compliance (n=1)
Kam nicht wieder (n=5)
Verweigerte weitere Einnahme der Studienmedikation (n=6)
Andere Gründe (n=2)
Daten analysiert (n=132, primäre Analyse, FAS18-Completers)
Von Datenanalyse ausgeschlossen (n=37)
Daten analysiert (n=117, primäre Analyse, FAS18-Completers)
Daten analysiert (n=125, primäre Analyse, FAS18-Completers)
Von Datenanalyse ausgeschlossen (n=45)

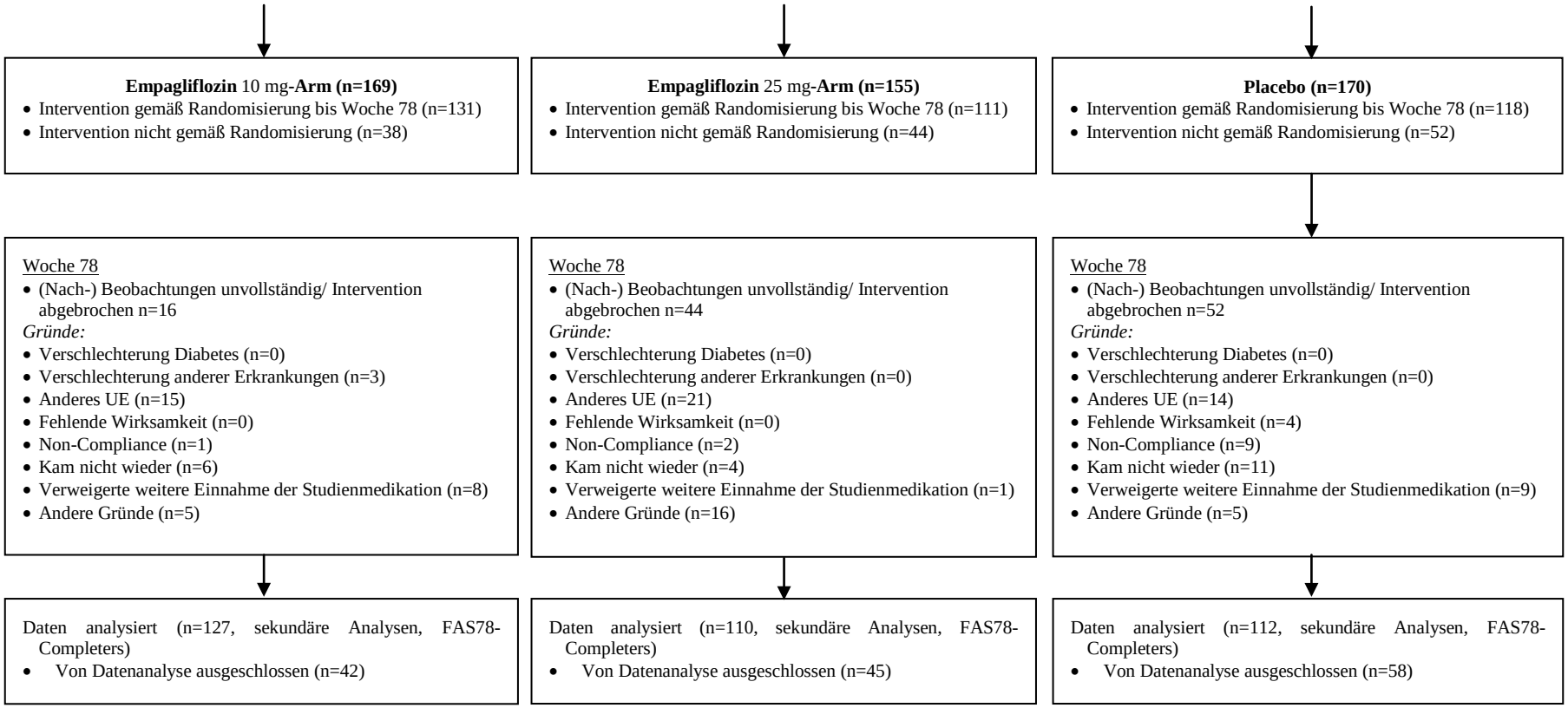


Abbildung 4-5: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT– Studie 1245.33

Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.49

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik von Empagliflozin (10 mg/Tag und 25 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo. Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte über 52 Wochen als Zusatztherapie zu MDI-Insulin (±Metformin) bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Die Studie war darauf ausgelegt, die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion des HbA1c nach 18 Wochen bei einer stabilen Insulindosis zu zeigen. Zusätzliche Analysen wurden bezüglich der Anpassung der Insulindosis und anderer Effekte nach 52 Wochen und nach 22 Wochen gefolgt von einer zwölfwöchigen Periode mit fixer Insulindosis durchgeführt, bei der Anpassungen nur aus Sicherheitsgründen erlaubt waren. Getestete Hypothesen: H_{000}: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo. H_{a00} : Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo. H_{020}: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo. H_{a20}: Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo. Beide Hypothesen wurden gleichwertig behandelt und mit einem Signifikanz-Niveau von 2,5 % getestet. Die Hypothesen basierten auf einem Vergleich zwischen Empagliflozin und Placebo in der FAS-Population für den primären Endpunkt und in der PPS-Completers-52-Population für die zentralen sekundären Endpunkte.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, Treat-to-Target-, Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg zu Empagliflozin 25 mg zu Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es drei globale Protokolländerungen. Abweichungen mit Einfluss auf die Studiendurchführung werden im Folgenden beschrieben. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerung: Die obere Altersgrenze wurde von den wichtigsten Einschlusskriterien entfernt, um im Einklang mit den anderen Phase-III-Studien der klinischen Entwicklungsprogramme von Empagliflozin zu sein. Die Beschreibung des statistischen Modells zur Analyse des primären Endpunktes und der wichtigsten sekundären Endpunkte wurde aktualisiert, um die Nierenfunktion zu Studienbeginn als festen Behandlungseffekt aufzunehmen. Auf Anfrage der deutschen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesundheitsbehörde wurden Sicherheits-Laborparameter bei Visite 5 (Woche 8) aufgenommen. Im Umgang mit fehlenden Daten wurde hinzugefügt, dass Baseline-Werte fortgeschrieben werden, falls kein Wert nach der Randomisierung verfügbar ist. Die Messverfahren für den Blutdruck wurden aktualisiert, um mehrere Punkte im Vorgehen zu klären. Differenzierung zwischen Patienten±Metformintherapie; die Definitionen der Patientenpopulation oder der Einschlusskriterien haben sich nicht geändert. Die meisten Änderungen wurden eingeführt, um den Empfehlungen der FDA bezüglich ausreichend langer Nachbeobachtung sowie der Einschränkung der flexiblen Insulindosis auf den Zeitraum zwischen Woche 41 und Woche 52 aus Sicherheitsgründen nachzukommen. Manche Änderungen wurden eingeführt, um eine Einheitlichkeit mit dem gesamten klinischen Entwicklungsprogramm von Empagliflozin zu gewährleisten. Trotz der späten Einführung der dritten globalen Protokolländerung nach Studienbeginn, wurden alle Patienten in den Analysen gleich behandelt (wichtige Protokollverletzungen wurden für non-PPS-Completers-52 vordefiniert). Der zweite Teil der Studie wurde ursprünglich als Treat-to-Target von Woche 19 in 52 Wochen geplant. Nachträglich wurde hinzugefügt, dass zwischen Woche 41 und Woche 52 die gesamte tägliche Insulindosis mit einer erlaubten Schwankung von 10 % der vorgeschriebenen Insulindosis aus Visite 13 (Woche 40) stabil bleiben muss, ausgenommen Anpassungen aus Sicherheitsgründen (z. B. Hypoglykämie oder inakzeptable Hyperglykämie). Das Follow-up-Verfahren wurde aktualisiert, um sicherzustellen, dass Patienten 4 Wochen nach Ende der Behandlung nachbeobachtet wurden. Der Abschnitt zu zusätzlichen Analysen der Studienziele wurde aktualisiert, so dass der Treat-to-Target–Zeitraum 22 Wochen betrug, gefolgt von einer 12-wöchigen Periode mit stabiler Insulindosis, wobei Anpassungen nur aus Sicherheitsgründen zulässig waren. Zu den Hypothesentests wurde hinzugefügt, dass konfirmatorisches Testen nur für den primären Endpunkt in der FAS durchgeführt werden sollte, für die wichtigsten sekundären Endpunkte anhand der PPS-Completers-Population (exploratorische Analysen wurden anhand verschiedener Sets für jeden Endpunkt durchgeführt). Darüber hinaus wurde für die sekundären Analysen des primären und der zentralen sekundären Endpunkte festgelegt, dass die Hauptanalyse des primären Endpunkts für die primären und sekundären Endpunkte für die PPS basierend auf der LOCF, nicht auf OC und auf der FAS (LOCF) und PPS (LOCF) wiederholt wird. Aufgrund der Änderung in der Patientenzusammensetzung für die Analysen der zentralen sekundären Endpunkte wurde die Power für die zentralen sekundären Endpunkte neu berechnet. Eine Erklärung wurde hinzugefügt. Die Beurteilung von Lipidfraktionen bei Visite 16 (Woche 52, Follow-up) wurde hinzugefügt. Im Abschnitt über den Wirksamkeitsnachweis wurde festgelegt, dass der Gewichtsverlust gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen der Behandlung 5 % beträgt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Patienten mit diagnostiziertem T2DM • Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der Screening-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist.
		• Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM in Behandlung mit MDI-Insulin (±Metformin). Die Insulintherapie schloss sowohl basales als auch prandiales Insulin ein. Jede Art von basalem und jede Art von prandialem Insulin war erlaubt. Vorgemischte Insulinpräparate waren nicht erlaubt.
		• Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan.
		• Die gesamte verschriebene Insulindosis musste zu Visite 1 >60 I.E./Tag betragen und durfte innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung nicht um mehr als 10 % vom Baseline-Wert der Randomisierung (Visite 3, Woche 0) abweichen.
		• Patienten, ohne Metformin oder Patienten unter stabiler Metformintherapie (die Differenzierung wurde in der zweiten globalen Protokolländerung getroffen):
		  o Tägliche Dosis ≥1.500 mg/Tag oder maximal tolerierte Dosis (dokumentiert) oder maximale Dosis gemäß lokalem Label.
		  o Unveränderte Metformin-Dosis für 12 Wochen vor der Randomisierung (Visite 3).
		• HbA1c beim Screening (Visite 1): ≥7,5 % und ≤10,0 %
		• Alter beim Screening (Visite 1): ≥18 Jahre; die obere Altersbeschränkung wurde in der ersten globalen Protokolländerung aufgehoben.
		• BMI beim Screening (Visite 1): ≥30 und ≤45 kg/m²
		
		<u>Ausschlusskriterien:</u>
		• Unkontrollierte Hyperglykämien mit einem PG-Wert von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach nächtlichem Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung während der Placebo Run-in-Phase
		• Akutes Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris, Schlaganfall, oder transiente ischämische Attacke) drei Monate vor Unterzeichnung der Einwilligung
		• Lebererkrankung, definiert als SGOT, SGPT oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs
		• Bariatrische Eingriffe innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Eingriffe, die die Absorption des Wirkstoffs negativ beeinträchtigen könnten
		• Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren
		• Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachen (z. B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie)
		• Behandlung mit Antiadipositas-Medikamenten drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen während des Screenings, die zu einem instabilen Körpergewicht führen
		• Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM
		• Prämenopausale Frauen (letzte Menstruation vor weniger als einem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung), die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen oder nicht damit einverstanden sind, während der Studienteilnahme regelmäßige Schwangerschaftstests durchzuführen (akzeptierte Methoden der Empfängnisverhütung sind Tubenligatur, transdermale Pflaster, intrauterine Kontrazeptiva, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Abstinenz, Double Barriere Methode, sterilisierter Partner). • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten Compliance führt • Einnahme eines anderen Medikamentes im Rahmen einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte • Nierenfunktionseinschränkung, bestimmt durch GFR <60 ml/min, die während des Screenings oder während der Placebo Run-in-Phase definiert wurde • Kontraindikation zu Metformin oder nach lokalem Label für diejenigen Patienten, die mit einer Metformintherapie in die Studie eintraten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale, multizentrische Studie mit 104 Studienzentren in 14 Ländern (Belgien, Bulgarien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Russland, Spanien, Ukraine, Kolumbien, Guatemala, Mexiko, Peru, USA). Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (Oracle Clinical Remote Data Capture System).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Offene Placebo Run-in-Phase über zwei Wochen. Behandlung mit Studienmedikation: 52 Wochen (als Zusatztherapie zu Insulin±Metformin) Behandlung mit Empagliflozin 10 mg/Tag oder Empagliflozin 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo eine Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten.
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	Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:

Nr. der Visite	Studienwoche	Tage ab Randomisierung
1	-3 (Screening)	-21
2	-2 (Placebo-Run-in)	-14
3		1
4	4	29
5	8	57
6	12	85
7	18	127
8	20	141

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

9	24	169
10	28	197
11	32	225
12	36	253
13	40	281
14	46	323
15	52	365
16	56 (Follow-up)	393

Der Hauptzielparameter HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo-Run-in), 8, 10, 12 und 16 (Follow-up).
Als zentraler sekundärer Endpunkt wurde die tägliche Dosis Insulin bei den Visiten 7 bis 12 erhoben. Die Änderung des Körpergewichts wurden bei den Visiten 1 (Screening), 3, 7, 15 und 16 (Follow-up) erfasst.

Primärer Endpunkt:
- Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis 18 Wochen (Baseline ist der letzte Wert vor der Randomisierung).

Zentrale sekundäre Endpunkte:
- Änderung der täglichen Insulindosis von Baseline bis 52 Wochen
- Änderung des Körpergewichts von Baseline bis 52 Wochen
- Änderung des HbA1c-Werts von Baseline bis 52 Wochen

Weitere sekundäre Endpunkte:
HbA1c:
- Änderung von Baseline im Zeitablauf
- Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert von <7,0 % nach 18 und nach 52 Wochen

Änderung des ermittelten PG-Wertes von Baseline bis 18 Wochen und von Baseline bis 52 Wochen:
- NPG
- PPG
- MDG

Änderung der Insulindosis von Baseline bis 52 Wochen:
- Prandial
- Basal

Änderung der täglichen Dosis prandiales Insulin von Baseline
Körpergewicht:
- Änderung des Körpergewichts von Baseline bis 18 Wochen
- Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >2 % und >5 % nach 18 Wochen und nach 52 Wochen

Änderung des Hüftumfangs von Baseline bis 18 Wochen und von Baseline bis Woche 52

Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 18 und Woche 52:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung des SBP ab Baseline • Änderung des DBP ab Baseline • Anteil der Patienten mit SBP <130 mmHg und mit DBP <80 mmHg nach 18 Wochen und nach 52 Wochen Rescue-Medikation (wurde im klinischen Studienprotokoll als sicherheitsrelevanter Endpunkt definiert; wird aber, basierend auf dem Update des statistischen Analyseplans, als weiterer sekundärer Endpunkt diskutiert) <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u> • UE • UE von besonderem Interesse inklusive protokollspezifischen signifikanten UE (verminderte Nierenfunktion und Leberverletzungen), hypoglykämische Ereignisse, Harnwegsinfekte, genitale Infekte und Volumenverlust • Kardiovaskuläre Ereignisse • Veränderungen von Baseline in den klinischen Laborwerten, Vitalparameter, 12-Kanal-EKG <u>Pharmakogenetische Endpunkte:</u> • Fließgleichgewicht der niedrigsten Plasmakonzentration von Empagliflozin zu Visite 6, Woche 12, Tag 85 und der Visite 9, Woche 24, Tag 169; durch vor der Medikation gesammelte Blutproben ermittelt. • Zusätzliche pharmakokinetische Proben müssen im Falle von auftretenden protokollspezifischen signifikanten UE on-treatment zeitnah entnommen werden, idealerweise als Proben niedrigster Plasmakonzentration einen Tag nach dem UE; Datum und Uhrzeit der Probe und der letzten Studienmedikation müssen dokumentiert werden. <u>Kombinierte Endpunkte:</u> • Änderung der täglichen Insulindosis von Baseline bis Woche 52 bei Patienten mit HbA1c <7 % • Anteil der Patienten mit HbA1c <7 % und HbA1c-Reduktion nach 52 Wochen mit prandialer Insulindosis ≥1 pro Tag • Anteil der Patienten mit HbA1c <7 % oder HbA1c Reduktion ≥1 %, ohne hypoglykämische Ereignissen mit Glukose <54 mg/dl und Gewichtsverlust >2 % nach Woche 18 und Woche 52 <u>Endpunkte, die auf Biomarkern basieren</u> (Erfassung nach Woche 18, Woche 52) • C-Peptid, NPI, Proinsulin, Homöostase-Modell zur Erfassung der Insulinresistenz und Sekretion • Änderung der Verhältnisse von Proinsulin/Insulin, Insulin/C-Peptid und Insulin/Glukose, Abweichungsindex von Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die durchschnittliche Veränderung im HbA1c-Wert in 18 Wochen um -0,5 % wurde für Empagliflozin im Vergleich zum Placebo, mit einer SD

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von 1,25 %, angenommen. Um einen Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,025 für jede primäre Hypothese zeigen zu können und mit der Annahme, dass HbA1c-Werte normalverteilt sind, wurde eine Stichprobe von 157 Patienten benötigt. Diese hätte eine Gesamt-Power von ≥90 %. Mit einer angenommenen Drop-out-Rate von 15 % würde die Fallzahl aus 185 Patienten pro Studienarm bestehen. Für diese Studie mit drei Vergleichsgruppen wurde eine Stichprobe von insgesamt 555 randomisierten Patienten errechnet. Für die wichtigsten sekundären Endpunkte wurde, basierend auf begrenzter Erfahrung in diesem speziellen Studiendesign, eine Drop-out-Rate von 30 % zwischen der gesamten Studienpopulation und den PPS-Completers angenommen. Die Fallzahl würde somit aus 109 Patienten pro Studienarm bestehen. Das Update der Fallzahlen für die wichtigsten sekundären Endpunkte wurde aufgrund der Änderungen in den geplanten Analysen der zentralen sekundären Endpunkte ausgelöst und in der dritten globalen Protokolländerung wiedergegeben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant und auch nicht durchgeführt. Die Studie wurde planmäßig (mit 52 Wochen Behandlungszeit und 4 Wochen Follow-up) durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG vorgenommen. Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu den einzelnen Untersuchungsgruppen (Empagliflozin 10 mg zu Empagliflozin 25 mg zu Placebo) zugeteilt. Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten IXRS Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System bestimmt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening, der geografischen Region und der Hintergrundtherapie. Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden 3er-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon),	Die Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System IXRS bestimmt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in den Patientenfragebogen eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG vorgenommen. Patienten wurden durch Entscheidung der Prüfarzt in die Studie aufgenommen. Der Studieneinschluss hing von der medizinischen Vorgeschichte, einer körperlichen Untersuchung und klinischen Laborwerten ab. Nach der zweiwöchigen Placebo Run-in-Phase wurden die Patienten zu den Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Zuteilung wurde durch IXRS bestimmt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Placebo Run-in-Phase dieser Studie wurde als Open-Label durchgeführt, sodass sowohl Prüfarzt als auch Patient wussten, dass der Patient ein Placebo während der Einführungsphase erhielt. Der Randomisierungszeitraum dieser Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass nach Randomisierung weder Patient, noch Prüfarzt, noch irgendein anderer Beteiligter an der Studienauswertung oder mit einem Interesse an der Verblindung Wissen über die tatsächliche Behandlung des Patienten erlangen konnte, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Zugang zur Randomisierung wurde beschränkt auf speziell zur Randomisierung verantwortliches Personal; dies wurde über ein Geheimhaltungsabkommen überwacht und dokumentiert, welches im CTMF aufbewahrt wurde. Die Kodierung der Randomisierung wurde für Bioanalysten zugänglich gemacht, um pharmakokinetische Proben von Placebo-Patienten auszuschließen. Die Bioanalysten durften die Randomisierungscodes oder die Ergebnisse der Messungen erst nach der offiziellen Entblindung offen legen. Ein Sicherheitsentschlüsselungscode war über die Prüfarzt mittels IXRS erhältlich. Diese Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente notwendig für den Prüfarzt war, um eine geeignete medizinische Therapie zu bestimmen oder um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten entschlüsselt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des Fragebogens dokumentiert werden. In dieser Studie wurde der Sicherheitsentschlüsselungscode für einen Patienten geöffnet. Die Verblindung durfte nur dann aufgedeckt werden, wenn alle Fragebögen und alle anderen elektronischen Daten in die Datenbank eingefügt wurden, nachdem alle Fragestellungen beantwortet waren und die Datenbank verschlossen wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Pro Patient wurden täglich zwei Tabletten entsprechend einem Double-Dummy-Design verabreicht. Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (z. B. Empagliflozin 25 mg) und die zweite Tablette enthielt ein Placebo, das dem Aussehen der jeweils anderen Dosis entsprach (z. B. Placebo entsprechend Empagliflozin 10 mg).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären	Für die statistischen Analysen wurde SAS® Version 9.2. verwendet. <u>Analyse Populationen:</u> • Screened Patient Set: alle Patienten, die an mindestens einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien	Screening-Prozedur teilgenommen und ihre Einverständniserklärung gegeben haben • Randomisierungsset: alle randomisierten Patienten • Treated Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; • FAS: alle randomisierten und behandelten Patienten mit einem HbA1c-Baseline-Wert • FAS18-Completers: alle Patienten aus dem FAS, die bis Visite 7 die Studie nicht vorzeitig abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer von 119 Tagen absolvierten und für die ein in Woche 18 ermittelter HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag. • FAS52-Completers: alle Patienten aus dem FAS, die bis Visite 15 die Studie nicht vorzeitig abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer von 357 Tagen absolvierten (wobei die Behandlungsdauer als Endzeitpunkt der Studienmedikation minus Startzeitpunkt der Studienmedikation plus ein Tag berechnet wurde) und für die ein in Woche 52 ermittelter HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag. • PPS18: alle Patienten des FAS, die bis zu Visite 7 (Woche 18) keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte. • PPS52: alle Patienten des FAS, die bis zu Visite 15 (Woche 52) keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte. • PPS18-Completers: alle Patienten aus dem PPS18, die die Studie nicht vorzeitig abbrachen und die gleichen Behandlungsdauer-Vorgaben wie für das FAS18-Completers-Set erfüllten • PPS52-Completers: alle Patienten aus dem PPS52, die die Studie nicht vorzeitig abbrachen und die gleichen Behandlungsdauer-Vorgaben wie für das FAS52-Completers-Set erfüllten • FAS-FU: alle Patienten des FAS, für die zumindest einige Daten zu Vitalparametern, Körpergewicht oder Laborwerten, ermittelt in einer klinischen Visite drei bis sechs Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, verfügbar sind • FASincFR: alle als betrügerisch identifizierten Patienten, die existieren, aber nicht behandelt wurden; solche Patienten müssen im Screened Patient Set bleiben, aber vom Treated Set, Randomisierungsset und FAS ausgeschlossen werden; Patienten des FASincFR müssen für die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts mit den Patienten des FAS ohne betrügerische Daten gepoolt werden <u>Primäre Analysen:</u> Die Hypothese der Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo den primären Endpunkt betreffend wurde mit ANCOVA überprüft. Die Analyse wurde adjustiert nach vorhergehender Therapie, geografischer Region, Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die ANCOVA wurde für die gesamte Studienpopulation während 18 Wochen durchgeführt. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. <u>Sekundäre Analysen</u> <u>Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt</u> Das Modell gleicht dem der primären Analyse. Es wurde für den primären

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkt anhand des PPS-18, FAS18-Completers und PPS18-Completers mit Einsatz der LOCF-18-Methode (Wechsel von OC zu LOCF, eingeführt durch die dritte globale Protokolländerung) durchgeführt. Zusätzlich wurde der primäre Endpunkt anhand der FAS (OC-18) mittels eines auf beschränkte Maximum-Likelihood-basierenden MMRM-Ansatzes analysiert. Das Modell enthielt randomisierte Behandlung, Region, Nierenfunktion, vorhergehende Diabetes-Behandlung, Visite, die Interaktion Visite/Behandlung als feste Klassifizierungsparameter und Baseline-HbA1c als lineare Kovariable. Der Einfluss zensierender Regeln auf die Analyse des primären Endpunkts (z. B. zensierte Daten nach Einnahme von Rescue-Medikation) wird auf explorative Art und Weise untersucht. <u>Analyse der zentralen sekundären Endpunkte</u> Für die zentralen sekundären Endpunkte wurde eine ANCOVA, ähnlich zu der der primären Endpunkte, für die PPS-Completers in Woche 52 durchgeführt. Konfirmatorische Analysen für den primären Endpunkt und für die zentralen sekundären Endpunkte basieren auf zweiseitigen Tests zu den Behandlungsunterschieden zwischen zwei Empagliflozin-Dosen und Placebo auf einem Signifikanzniveau von 2,5 % (und zugehörigem 97,5 %-KI). Getrennt davon wurde einseitig auf Nichtunterlegenheit getestet mit einem Signifikanzniveau von 1,25 %. Alle explorativen Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 5 % (mit zugehörigen 95 %-KI) getestet. <u>Weitere kontinuierliche Endpunkte</u> Das Modell zur Analyse der weiteren (sekundären) kontinuierlichen Endpunkte gleicht der primären Analyse. Zur deskriptiven Darstellung der Veränderung der Wirksamkeitsparameter von Baseline über die Zeit wurden Tabellen und Abbildungen verwendet. <u>Treat-to-Target Wirksamkeitsantwort</u> Für den HbA1c war die Treat-to-Target Wirksamkeit definiert als HbA1c <7 % nach Woche 18 und 52. Kategorische Endpunkte wurden tabellarisch dargestellt (mit absoluter und relativer Häufigkeit pro Behandlungsgruppe, ggf. pro Untersuchung). Binäre Endpunkte wurden über ein logistisches Regressionsmodell erfasst. Odds Ratios mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert wurden berechnet. <u>Analyse der Einnahme der Rescue-Medikation</u> Rescue-Medikation wurde als eine antidiabetische Medikation definiert, die zur Behandlung wiederholter hyperglykämischer Ereignisse als Folge von fehlender Wirksamkeit der Studienmedikation verabreicht wurde. Rescue-Medikation wurde nur bis Visite 7 (Woche 18) berücksichtigt (Visite 7 ist das Ende des Zeitraums mit stabiler Insulindosis). Konkreter wurde Rescue-Medikation definiert als zusätzliche antidiabetische Medikation über sieben konsekutive Tage oder bis zum Behandlungsabbruch, Steigerung der Metformin-Dosis über die Dosis zu Baseline (letzte vor Beginn der Studienmedikation berichtete Dosierung) über sieben konsekutive Tage oder länger oder bis zum Behandlungsabbruch und Steigerung der täglichen Insulindosis um mehr als 10 % der beschriebenen täglichen Dosis zu Baseline über sieben konsekutive Tage oder länger oder bis zum Behandlungsabbruch (Senkung des Insulins wurde bis Visite 7 als Insulinadjustierung betrachtet, nach Visite 7 bis Visite 13 war sie zulässig). Anschließende Änderungen, die über dem Schwellenwert von 10 % der zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beschriebenen täglichen Dosis lagen, mussten zusammengefasst werden, um die Gesamtdauer der Rescue-Medikation zu berechnen. Zusätzlich wurden Patienten, die aufgrund von fehlender Wirksamkeit die Studie vorzeitig abbrachen und die Dosierung der Background-Medikation erhöhten oder am nächsten Tag eine zusätzliche antidiabetische Medikation begannen, als Patienten mit Rescue-Medikation betrachtet. Dieses Vorgehen wurde zur Analyse der Zeit bis zur ersten Rescue-Medikation und zum Vergleich des Anteils an Patienten mit Rescue-Medikation in den verschiedenen Behandlungsgruppen in der statistischen Analyse in Woche 18 verwendet. Eine derartige Analyse wurde in Woche 52 nicht durchgeführt, da der Zeitraum, in dem eine Anpassung der Insulindosierung zulässig war (Visite 7 bis 13), keinen interpretierbaren Vergleich über die Rescue-Medikation zwischen den Gruppen zulässt. Eine Reduktion der Background-Medikation wurde für dieses Vorgehen nicht als Notfall betrachtet. Die Zeit bis zur ersten Rescue-Medikation wurde als die Anzahl der Tage von Beginn der Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation bis Beginn der ersten Rescue-Medikation festgelegt. Patienten ohne Notfallbehandlung wurden zum Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation oder zum Datum der Visite 7, je nachdem was zuerst eintrat, als zensiert betrachtet. Der primäre Endpunkt und die zentralen sekundären Endpunkte wurden in der folgenden hierarchischen Reihenfolge getestet: Änderung des HbA1c-Wertes in 18 Wochen, Änderung der gesamten Insulindosis in 52 Wochen, Änderung des Körpergewichts in 52 Wochen, Änderung des HbA1c-Wertes in 52 Wochen (Nichtunterlegenheit), Änderung des HbA1c-Wertes in 52 Wochen (Überlegenheit). Der Anteil der Patienten mit HbA1c <7 % nach Woche 18 und Woche 52 (binäre Endpunkte) wurde mittels logistischer Regression analysiert. Odds Ratios und deren zugehörige 95 %-KI und p-Werte wurden berechnet mit exakten 95 %-KI für Anteile, wenn angemessen. Für sicherheitsrelevante und alle anderen Endpunkte wurden deskriptive Statistiken verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für primäre und zentrale sekundäre Wirksamkeitsparameter durchgeführt. Folgende Subgruppen wurden untersucht: Alter, HbA1c, BMI, Gewicht, geografische Region, vorherige diabetische Medikation, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in der Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS, Proinsulinrate. Subgruppenanalysen wurden für jeden Wirksamkeitsparameter mit einem Forest-Plot dargestellt. Für Subgruppen galt ein Signifikanzniveau von p <0,1. Subgruppenanalysen bezüglich der ethnischen Herkunft wurden entgegen der Planung nicht durchgeführt, da 90 % der Patienten weiß waren; andere ethnische Subgruppen bestanden aus weniger als 20 Patienten.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der	Anzahl der Studienteilnehmer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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) Randomisierte Patienten Empagliflozin 10 mg: 187 Empagliflozin 25 mg: 190 Placebo: 189 b) Behandelte Patienten Empagliflozin 10 mg: 186 Empagliflozin 25 mg: 189 Placebo: 188 c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Empagliflozin 10 mg: 186 Empagliflozin 25 mg: 189 Placebo: 188
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 03/2011 bis 04/2013.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; CONSORT: Consolidated Statement of Reporting Trials; CTMF: Clinical Trial Master File; DBP: Diastolischer Blutdruck; EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; FASincFR: FAS Including Fraudulent Set; FDA: US-amerikanische Gesundheitsbehörde; FU: Follow-up; GCP: Good Clinical Practice; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; H: Hypothese; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; HOMA-IR: Homöostase-Index-Insulinresistenz; HOMA-IS: Homöostase-Index-Insulinsensitivität; I.E.: Internationale Einheit(en); IXRS: Interactive Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MDG: Mittlere tägliche Plasmaglukose; MDI: Mehrfach tägliche Injektion; MMRM: Mixed Model For Repeated Measures; NPG: Nüchternplasmaglukose; NPI: Nüchternplasmainsulin; OC: Beobachtete Fälle; PPG: Postprandiale Glukose; PPS: Per Protocol Set; SBP: Systolischer Blutdruck; SGOT: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase; SGPT: Serum GlutamicPpyruvic Transaminase; STEMI: ST-Elevation Myocardial Infarction; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse		

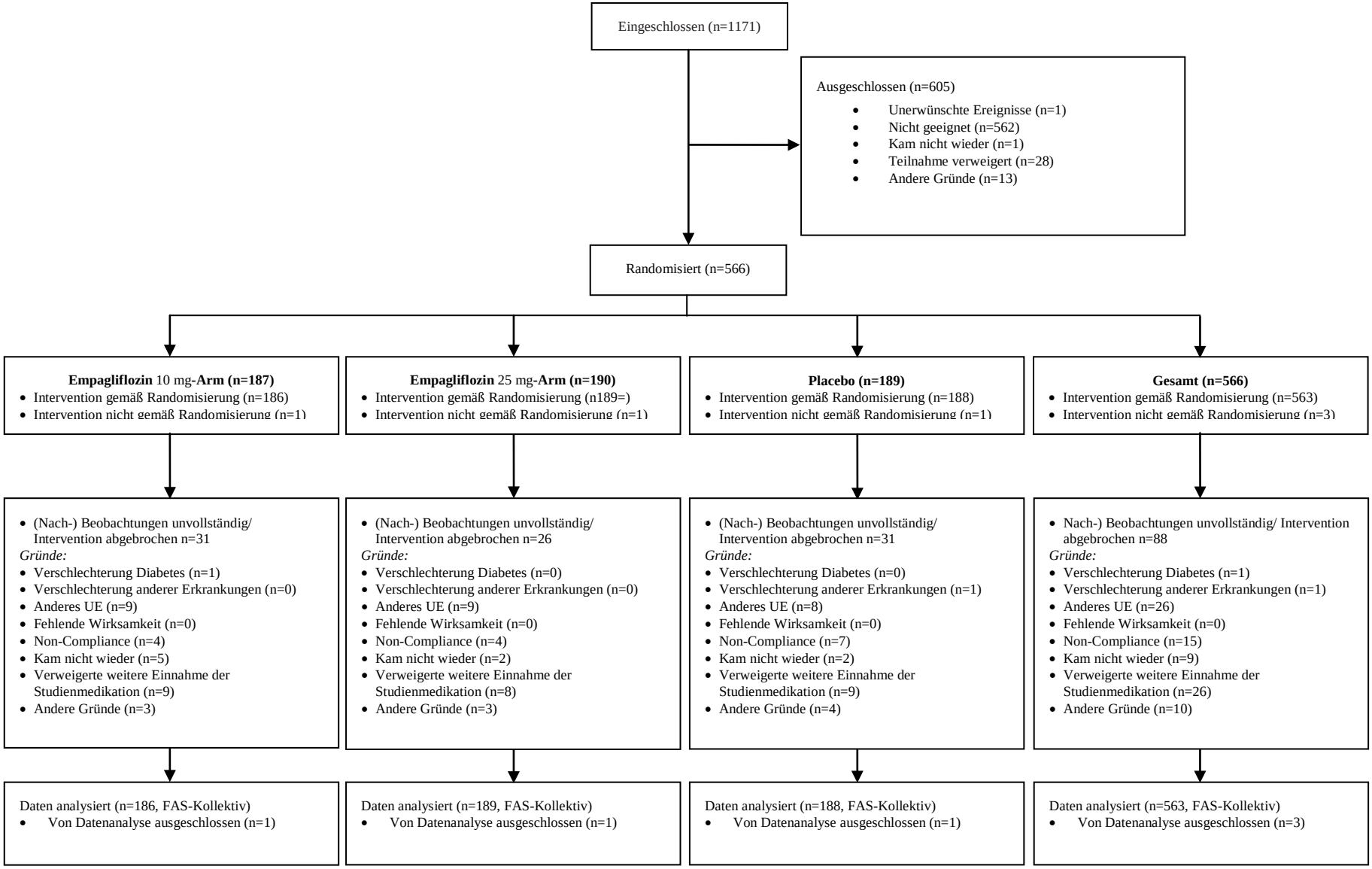


Abbildung 4-6: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT– Studie 1245.49

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 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.23/1245.31

Studie: 1245.23/1245.31

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2012, 2014)	1245.23/1245.31

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte in der Studie 1245.23 rein zufällig und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet. Der Randomisierungscode war computergeneriert. Es handelte sich um eine zentrale, telefonische Randomisierung mittels Interactive Voice and Web Response System (IXRS). In Studie 1245.31 wurden die Patienten in der ursprünglich randomisierten Gruppe weiterbehandelt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin und Sulfonylharnstoff betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie und deren Extensionsphase. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion beim Screening (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m²; moderate Niereninsuffizienz eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Trotz des nicht auszuschließenden Patientenselektionseffekts wird das Verzerrungspotential als insgesamt niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderung im HbA1c

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Blutdruckänderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: MACE-4

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 (mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie) betrug 64,4 % (Placebo), 72,9 % (Empagliflozin 10 mg), 76,4 % (Empagliflozin 25 mg). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.33

Studie: 1245.33

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2013a)	1245.33

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den

Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**
Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %) und dem Untersuchungszentrum.
Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Codes zur Randomisierung wurden über ein validiertes System erstellt und von einem Studien-unabhängigen Statistiker geprüft. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderung im HbA1c

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Aufgrund der hohen Anzahl der Studienabbrecher wurde für diesen Endpunkt zunächst die FAS-18-Completer-Population ausgewertet. Die Zahl der Patienten pro Gruppe weichen um mehr als 5 % von der FAS (LOCF)-Population, also der ITT-Population ab. Als Sensitivitätsanalyse wurde der Endpunkt ebenfalls anhand der FAS (LOCF) Population ausgewertet. Da die Effektschätzer um weniger als 5 % voneinander abweichen, ist die Verzerrung als minimal anzusehen und das ITT-Prinzip wird für diesen Endpunkt als umgesetzt betrachtet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das ITT-Prinzip konnte entsprechend umgesetzt werden. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Blutdruckänderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand der FAS (OC)-Population ausgewertet. Diese beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert vorlag. Fehlende Werte wurden nicht fortgeschrieben und Patienten wurden nach Einnahme von Rescue-Medikation aus der Analyse ausgeschlossen. Der Nichtberücksichtigungsanteil beträgt dabei in allen Gruppen >5 % der ITT bzw. FAS-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SUE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: MACE-4

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.49

Studie: 1245.49

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2013b)	1245.49

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**
Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion beim Screening (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika) und antidiabetischen Hintergrundbehandlung (Insulin Monotherapie oder Insulin in Kombination mit Metformin). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderung im HbA1c

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Blutdruckänderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: MACE-4

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine

von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen 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:

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

Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind, da der Endpunkt doppelt blind erhoben wurde, es keine Dateninkonsistenzen im Studienbericht gibt und die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten sinnvoll angelegt worden ist.