Gemeinsamer
Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang:

2017-B-260-z Lixisenatid/Insulin glargin

2017-B-051 Lixisenatid/ Insulin glargin

Stand: November 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lixisenatid/Insulin glargin
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Sulfonylharnstoffe Biguanide DPP-4-Hemmer (Gliptine) Glinide Inkretinmimetika (Glutide) Alpha-Glukosidasehemmer SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) Thiazolidindione (Glitazone) Insuline und Analoga
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	– Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: ○ Linagliptin vom 21.02.2013 sowie Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013 ○ Dapagliflozin vom 06.06.2013 sowie Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014 ○ Lixisenatid vom 05.09.2013 ○ Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013 ○ Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013; Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21.05.2015 ○ Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015 ○ Insulin degludec vom 16.10.2014 sowie Insulin degludec (neues AWG) vom 04.12.2014 und vom 20.08.2015 ○ Albiglutid vom 19.03.2015

<table>
<tr><th colspan="2"><h2>I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA</h2></th></tr>
<tr><th colspan="2">Lixisenatid/Insulin glargin
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</th></tr>
<tr><th colspan="2">Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO</th></tr>
<tr><td></td><td>○ Dulaglutid vom 16. 07 2015
○ Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG) vom 04.02.2016
○ Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) sowie Empagliflozin/Metformin vom 01.09.2016
○ Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf)
○ Saxagliptin sowie Saxagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf)
– Bestehender Verordnungsausschluss (AM-RL, Anlage III): Glitazone
– Bestehende Verordnungseinschränkungen (AM-RL, Anlage III): schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga, Glinide, orale Antidiabetika, Harn- und Blutzuckerteststreifen
– Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus
– Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid (Rapid Report des IQWiG, Auftrag A17-09, vom 23.08.2017 https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a17-09-bewertung-der-studie-leader-zu-liraglutid-rapid-report.7790.html ,)</td></tr>
<tr><td>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten
Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</td><td><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></td></tr>
</table>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet „Diabetes mellitus Typ 2“

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Insulin glargin/ Lixisenatid A10AE54 Suliqua	Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).
Biguanide	
Metformin A10BA02 z.B. glucobon biomo®	Therapie des Diabetes mellitus Typ II; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann glucobon biomo in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. […] Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe 5.1 "Pharmakodynamische Eigenschaften").
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01 z.B. Euglucon® N	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglukosespiegels geführt haben. Euglucon N kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Glimepirid A10BB12 z.B. Amaryl®	Amaryl ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.
Gliquidon A10BB08 z.B. Glurenorm®	Glurenorm wird angewendet bei nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet „Diabetes mellitus Typ 2“	
	Glurenorm kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Gliclazid A10BB09 z.B. DIADISTANE®	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ II) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduzierung alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	
z.B. Acarbose A10BF01 Acarbose – 1 A Pharma®	Acarbose - 1 A Pharma ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM, Diabetes mellitus Typ 2), wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde. Acarbose - 1 A Pharma kann in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet werden.
z.B. Miglitol A10BF02 Diastabol®	Diastabol wird für die Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ 2 (NIDDM) in Verbindung mit Diät oder Diät und Sulfonylharnstoffen empfohlen, wenn durch Diät allein oder durch Diät und Sulfonylharnstoff-Therapie der Blutzucker nicht ausreichend eingestellt werden kann.
GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)	
Albiglutid A10BX13 Eperzan®	Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: Monotherapie - Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird. Kombinationstherapie - In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).
Dulaglutid A10BX14 Trulicity®	Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: Monotherapie - Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Kombinationstherapie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet „Diabetes mellitus Typ 2“	
	- In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen).
Exenatide A10BX04 z.B. Byetta®	Byetta ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. Byetta ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Arzneimitteln keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
Liraglutid A10BX07 Victoza®	Victoza wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet • als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. - Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Insulin degludec/ Liraglutid[1] A10AE56 Xultophy®	Xultophy wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).
Lixisenatid[1] A10BX10 Lyxumia®	Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen, siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

---

[1] Marktrücknahme bei bestehender Zulassung

Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer)	
Linagliptin[1] A10BH05 Trajenta®	Trajenta wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als: Monotherapie - wenn Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. Kombinationstherapie - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten zu verschiedenen Kombinationen).
Saxagliptin A10BH03 Onglyza®	Onglyza ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: - Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist. - In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen).
Saxagliptin/Metformin A10BD10 Komboglyze®	Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern: - Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind. - In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen). - Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
Sitagliptin A10BH01 z.B. Januvia®	Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als Monotherapie: • bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit: • Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. • einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

	• einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken. Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit: • einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. • einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Sitagliptin/Metformin A10BD07 z.B. Janumet®	Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Janumet ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Janumet ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Vildagliptin[1] A10BH02 z.B. Jalra®	Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: Monotherapie - bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit - Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, - einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, - einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.

	orale Dreifach-Kombinationstherapie mit: - einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.
Vildagliptin/Metformin[1] A10BD08 z.B. Eurcreas®	Vildagliptin/Metformin ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert: Vildagliptin/Metformin ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden. Vildagliptin/Metformin ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können. Vildagliptin/Metformin ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.
Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)	
Canagliflozin[1] A10BX11 Invokana®	Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: Monotherapie - Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. Kombinationstherapie - Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).
Canagliflozin/Metformin[1] A10BD16 Vokanamet®	Vokanamet wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle: - bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, - bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien)

	- bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten.
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes - Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Empagliflozin/ Metformin[1] A10BD20 Synjardy®	Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt: - bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. - Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: Monotherapie - Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Add-on-Kombinationstherapie - In Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).
Dapagliflozin/ Metformin A10BD15 Xigduo®	Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: - bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird - in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen) - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Glinide	*Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL*
Nateglinid A10BX03 Starlix®	Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.
Repaglinid A10BX02 z.B. Repaglinid AL®	Repaglinid ist indiziert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (NIDDM, nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus), wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Typ 2 Diabetes-Patienten in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.
Glitazone	*Verordnungsausschluss Anlage III – AM-RL*
Humaninsuline	
Insulin human A10A C01 z.B. Berlinsulin H30/70	Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.
Insulinanaloga	*Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL*
Insuline schnell wirkend: Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin A10AB01-06 z.B. NovoRapid 100 I.E./ml	NovoRapid wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.
Insuline lang wirkend: Insulin glargin, Insulin detemir, Insulin degludec[1] A10AE01-06 z.B.Lantus 100 I.E./ml	Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. Insulin degludec: Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Die Recherche wurde am 28.04.2016 abgeschlossen (Suchzeitraum eingeschränkt auf die letzten 5 Jahre) und ergab 1322 Quellen. Eine Folgerecherche, die am 05.01.2017 abgeschlossen wurde (Suchzeitraum eingeschränkt auf April 2016 bis Januar 2017) ergab 173 Quellen. Die Treffer wurden nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Für die Synopse wurden nur die Quellen aus den letzten 5 Jahren berücksichtigt. Insgesamt ergab dies 130 Dokumente, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden. Am 03.07.2017 erfolgte eine Überprüfung der eingeschlossenen Leitlinien, bei der zwei Leitlinien durch die aktuelleren Versionen ausgetauscht wurden.

Indikation:

Diabetes mellitus Typ 2

Abkürzungen:

ACP	American College of Physicians
AE	Adverse event
AM	Arzneimittel
AGI	Alpha-Glukosidaseinhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body mass index
BIAsp	Biphasic insulin aspart
CI	Confidence Interval
CHF	Congestive heart failure
CV	cardiovascular
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DBP	Diastolic blood pressure
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für innere Medizin
DPP-4	Dipeptidylpeptidase IV
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FINS	Fasting plasma insulin
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	Glucagon like peptide-1
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
HOMA-b	Homeostasis model assessment-b
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-insulin resistance
HRQoL	Health Related Quality of Life
IAsp	Insulin Aspart
IDet	Insulin Detemir
IGlar	Insulin Glargin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LDL	Low density lipoprotein
MD	Mean difference
Met	Metformin
MH-OR	Mantel-Haenszel odds ratio
MI	Myocardial infarction
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NPH	neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Oral antidiabetic drugs
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PPG	Postprandial glucose
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk ratio
SAE	Severe adverse events

SBP	Systolic blood pressure
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium dependent glucose transporter 2
SH	Sulfonylharnstoffe
SOC	Systemorganklasse
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TG	Triglyzerid
TRIP	Turn Research into Practice Database
TZD	thiazolidinediones
UTI	Urinary tract infection
WMD	Weighted mean difference
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2016 [30]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin 15. Dezember 2016 **Siehe auch: IQWiG, 2016 [97], IQWiG, 2013 [96], G-BA, 2013 [29].**	**Anlage XII wird wie folgt geändert:** 1. Die Angaben zu Sitagliptin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sitagliptin wie folgt ergänzt: **Zugelassenes Anwendungsgebiet[1]:** Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia®/Xelevia® indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als Monotherapie: – bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit: – Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken. – einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. – einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.[2] Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit: – einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. – einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Januvia®/Xelevia® ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. [1] Zulassungen vom 29.07.2009 (a), 21.03.2007 (b), 19.12.2007 (c), 02.06.2009 (d), 09.11.2009 (e). [2] Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Sitagliptin nach § 35a SGB V. **Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:** a) Für die Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. c) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/ Unverträglichkeit nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. e) In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [32]. Beschluss des Gemeinsamen	**Anlage XII wird wie folgt geändert:** 1. Die Angaben zu Sitagliptin/Metformin in der Fassung des Beschlusses vom

Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Sitagliptin/Metformin** 15. Dezember 2016 **Siehe auch: IQWiG 2016 [99], G-BA, 2013 [31], IQWiG, 2013 [61]; IQWiG, 2013 [98].**	1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin wie folgt ergänzt: **Zugelassenes Anwendungsgebiet:** Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Janumet® ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Janumet® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet® ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferatoractivated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.2 Janumet® ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:

	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [28]. 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** 15. Dezember 2016 **Siehe auch: IQWiG 2016 [95], G-BA, 2013 [52], IQWiG 2013 [59], IQWiG 2013 [92],**	**Anlage XII wird wie folgt geändert:** 1. Die Angaben zu Saxagliptin/Metformin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin wie folgt ergänzt: **Zugelassenes Anwendungsgebiet:** Komboglyze® ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. Komboglyze® ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach- Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht

	ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [26]. 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** 15. Dezember 2016 **Siehe auch: IQWiG 2016 [94], IQWiG 2016 [91], G-BA, 2013 [45], IQWiG, 2013 [89].**	**Anlage XII wird wie folgt geändert:** 1. Die Angaben zu Saxagliptin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Saxagliptin wie folgt ergänzt: **Zugelassenes Anwendungsgebiet:** Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.[2] Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit • Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. • einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. • einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.[3] Als orale Dreifachtherapie • in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In Kombination einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff**

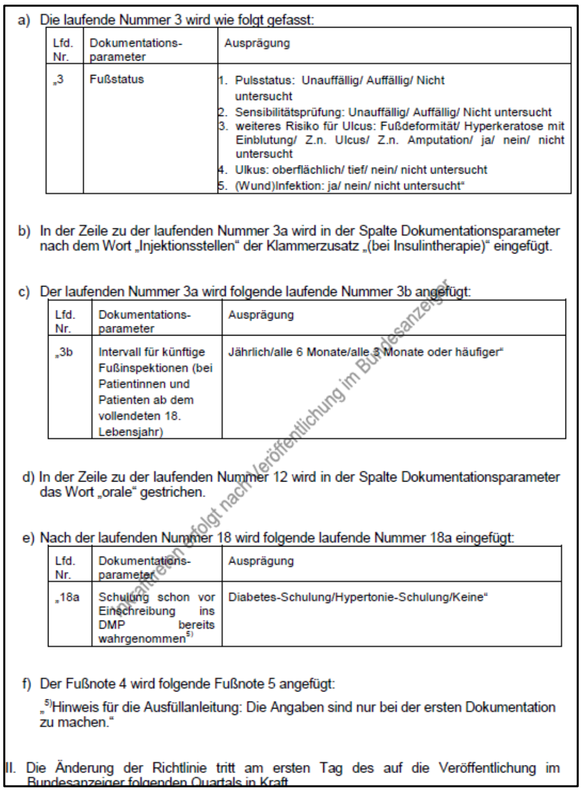
	(Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [24]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Empagliflozin** 01. September 2016 **Siehe auch: IQWiG 2016 [76], G-BA 2015 [49], IQWiG, 2014 [65], IQWiG, 2014 [75].**	**Anlage XII wird wie folgt geändert:** 1. Die Angaben zu Empagliflozin in der Fassung des Beschlusses vom 5. Februar 2015 (BAnz AT 06.03.2015 B4) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Empagliflozin wie folgt ergänzt: **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Mai 2014):** Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: Monotherapie Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Add-on-Kombinationstherapie In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen). **Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin**

	gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren2 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2 **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert b1) In der Zweifachkombination mit Metformin b1.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b1.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2 **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2:** Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin b2.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b2.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2 *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist*

	Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2:** Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2 *(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2:** Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren2 *(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin jeweils in Kombination mit weiterer**

	Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren2: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
G-BA, 2016 [25]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Empagliflozin/Metformin** 01. September 2016 **Siehe auch: IQWiG 2016 [77].**	**Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin wie folgt ergänzt:** **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Mai 2015):** Synjardy® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen). • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. a) Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind: a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glimepirid) + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren2 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2 **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind: b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren2 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2

	(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren2:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:</u> c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren2: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren2:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [51]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1 (**DMP Diabetes mellitus** Typ 2) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation) 21. Januar 2016 Siehe auch: **G-BA, 2005 [16]; G-BA, 2008 [18]; IQWiG,**	**Fazit:** Die Richtlinie wird wie folgt geändert: 1. Die Anlage 1 der DMP-Anforderungen-Richtlinie wird wie folgt gefasst: Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors (§ 137f Abs. 2 Satz 2 Nr. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch, SGB V) 2. Die Anlage 8 der DMP-Anforderungen-Richtlinie wird wie folgt geändert:

<table>
<tr>
<td>2011[100]</td>
<td>


a) Die laufende Nummer 3 wird wie folgt gefasst:

<table>
<tr><th>Lfd. Nr.</th><th>Dokumentations-parameter</th><th>Ausprägung</th></tr>
<tr><td>„3</td><td>Fußstatus</td><td>1. Pulsstatus: Unauffällig/ Auffällig/ Nicht untersucht
2. Sensibilitätsprüfung: Unauffällig/ Auffällig/ Nicht untersucht
3. weiteres Risiko für Ulcus: Fußdeformität/ Hyperkeratose mit Einblutung/ Z.n. Ulcus/ Z.n. Amputation/ ja/ nein/ nicht untersucht
4. Ulkus: oberflächlich/ tief/ nein/ nicht untersucht
5. (Wund)Infektion: ja/ nein/ nicht untersucht“</td></tr>
</table>

b) In der Zeile zu der laufenden Nummer 3a wird in der Spalte Dokumentationsparameter nach dem Wort „Injektionsstellen“ der Klammerzusatz „(bei Insulintherapie)“ eingefügt.

c) Der laufenden Nummer 3a wird folgende laufende Nummer 3b angefügt:

<table>
<tr><th>Lfd. Nr.</th><th>Dokumentations-parameter</th><th>Ausprägung</th></tr>
<tr><td>„3b</td><td>Intervall für künftige Fußinspektionen (bei Patientinnen und Patienten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr)</td><td>Jährlich/alle 6 Monate/alle 3 Monate oder häufiger“</td></tr>
</table>

d) In der Zeile zu der laufenden Nummer 12 wird in der Spalte Dokumentationsparameter das Wort „orale“ gestrichen.

e) Nach der laufenden Nummer 18 wird folgende laufende Nummer 18a eingefügt:

<table>
<tr><th>Lfd. Nr.</th><th>Dokumentations-parameter</th><th>Ausprägung</th></tr>
<tr><td>„18a</td><td>Schulung schon vor Einschreibung ins DMP bereits wahrgenommen[5)]</td><td>Diabetes-Schulung/Hypertonie-Schulung/Keine“</td></tr>
</table>

f) Der Fußnote 4 wird folgende Fußnote 5 angefügt:

„[5)]Hinweis für die Ausfüllanleitung: Die Angaben sind nur bei der ersten Dokumentation zu machen.“

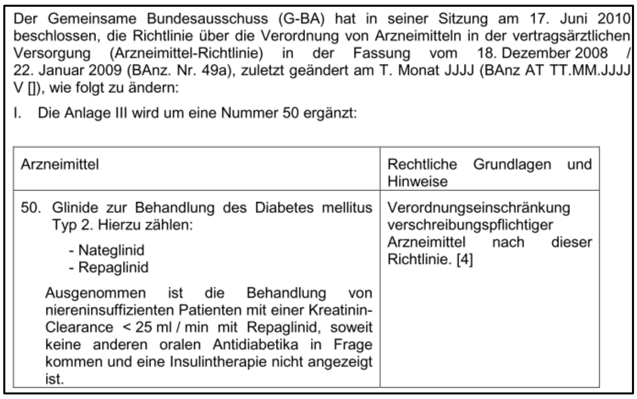
II. Die Änderung der Richtlinie tritt am ersten Tag des auf die Veröffentlichung im Bundesanzeiger folgenden Quartals in Kraft

</td>
</tr>
<tr>
<td>G-BA, 2016 [20].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom

18. Februar 2016

Siehe auch: G-BA, 2016 [21], IQWiG, 2009 [78]</td>
<td>
Fazit:



Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V []), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage III wird um eine Nummer 50 ergänzt:

<table>
<tr><th>Arzneimittel</th><th>Rechtliche Grundlagen und Hinweise</th></tr>
<tr><td>50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:
- Nateglinid
- Repaglinid
Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.</td><td>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>G-BA, 2016 [40].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusse</td>
<td>Fazit:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec /Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn diese in Kombination mit</td>
</tr>
</table>

s über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Insulin degludec/Liraglutid** (*neues Anwendungsgebiet*) 4. Februar 2016 Siehe auch **IQWiG, 2015 [83]**	einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin, bzw. Metformin plus Humaninsulin: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**
G-BA, 2015 [41]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Insulin degludec/Liraglutid** 15. Oktober 2015 Siehe auch **IQWiG, 2015 [82].**	**Fazit:** **a)** Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt **b)** Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen: **b1)** in der Kombination mit Metformin **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin plus ggf. Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin1:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. **b2)** in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin): **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin plus ggf. Metformin

	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [33]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Vildagliptin** 21. Mai 2015 Siehe auch: **G-BA, 2013 [46]; IQWiG, 2013 [101], IQWiG, 2013 [62]; IQWiG, 2015 [102].**	**Fazit:** **In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Vildagliptin in der Fassung vom 1. Oktober 2013 unter c) wie folgt geändert:** Die Angaben zu Vildagliptin unter c) „Zweifachkombination Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist“ werden wie folgt gefaßt: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [38]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Insulin degludec** *(neues Anwendungsgebiet)* vom 20. August 2015 Siehe auch **IQWiG,**	**Fazit:** a) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin1:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin plus Metformin *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber**

2015 [81], IQWiG, 2015 [67]	**Humaninsulin (plus Metformin):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [34]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Albiglutid** 19. März 2015 Siehe auch **IQWiG, 2014 [68].**	**Fazit:** a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt b1) In der Zweifachkombination mit Metformin **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [36]. 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 – **Dulaglutid** vom 16. Juli 2015 Siehe auch **IQWiG, 2014 [74]; IQWiG, 2014 [66]**	**Fazit:** a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung alleine nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: b1) In der Zweifachkombination mit Metformin: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin in Kombination mit Glimepirid:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin): **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) In der Dreifachkombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
G-BA, 2015 [48]. 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 – **Canagliflozin/** **Metformin** 5. Februar 2015 Siehe auch **G-BA, 2015 [53]; IQWiG, 2014 [71]**	**Fazit:** a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist). **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist). **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [39].	**Fazit:**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Insulin degludec** 16. Oktober 2014 Siehe auch IQWiG, 2014 [80]	a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** • Humaninsulin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** • Metformin plus Humaninsulin *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin plus ggf. Metformin (Hinweis: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus ggf. Metformin):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin
G-BA, 2014 [37]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Insulin degludec**	**Fazit:** **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) ist: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:** Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

(neues Anwendungsgebiet) 4. Dezember 2014	
G-BA, 2014 [22]. 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 – **Canagliflozin** 4. September 2014 Siehe auch IQWiG, 2014 [70]; IQWiG, 2014 [64]	**Fazit:** a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin) **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) BAnz AT 24.12.2014 B3 3 **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

	e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [23]. 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/Metformin** 7. August 2014 Siehe auch: **IQWiG, 2014 [72].**	**Fazit:** a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin**: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [47]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die	**Fazit:** a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei

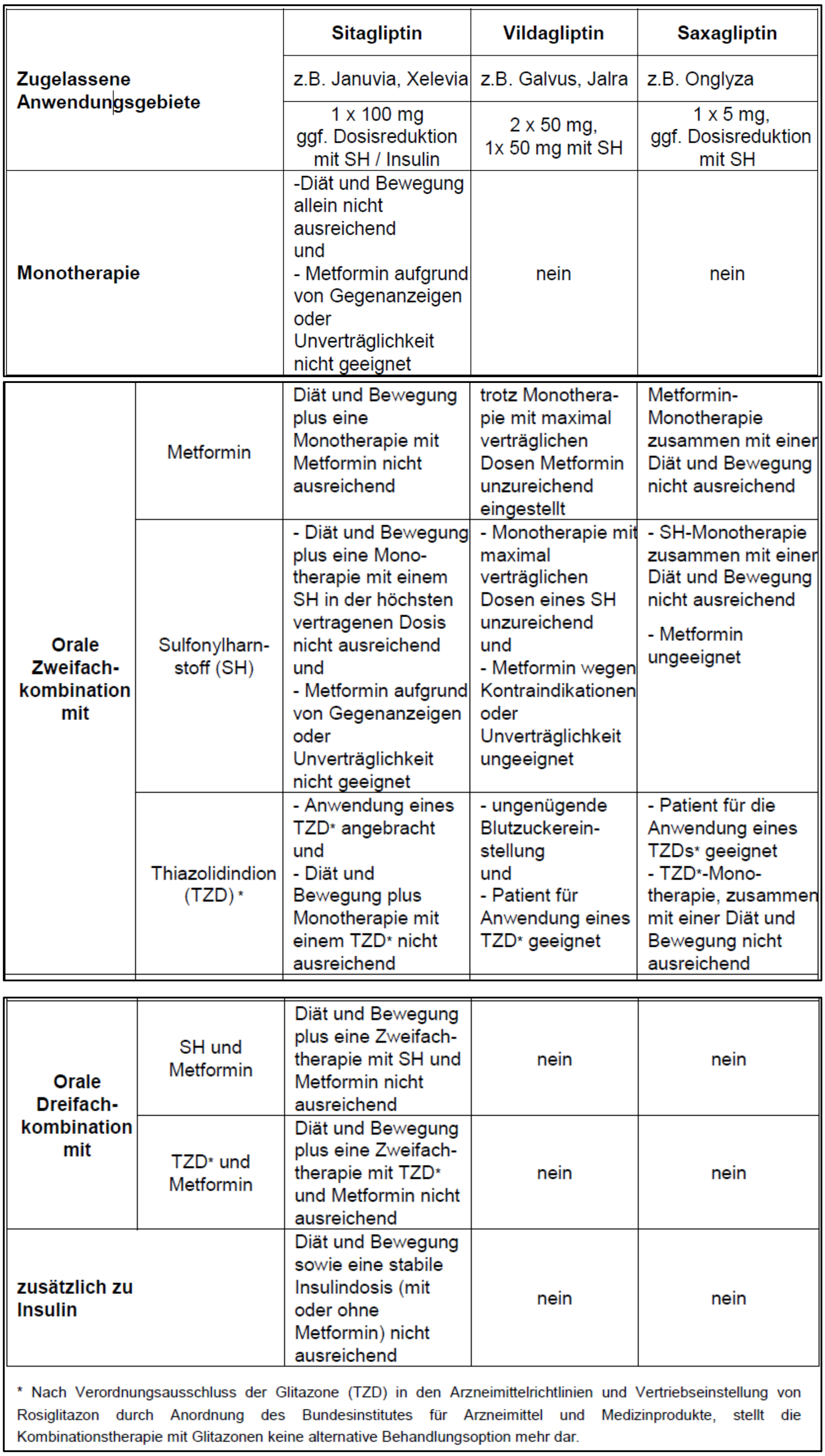
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - **Vildagliptin/Metformin** 1. Oktober 2013 Siehe auch: **IQWiG, 2013 [103]; IQWiG, 2013 [63];**	Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [44]. 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 – **Lixisenatid** 5. September 2013 Siehe auch: **IQWiG, 2013 [88].**	**Fazit:** a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Add-on Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt. d) Add-on Kombination mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin, wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und

	Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Metformin + Humaninsulin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [42]. 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 – **Linagliptin** (*neues Anwendungsgebiet*) 16. Mai 2013 Siehe auch **IQWiG, 2012 [86]**	**Fazit:** **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist: - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. *(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatz-nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
G-BA, 2013 [43]. 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 – **Linagliptin** 21. Februar 2013 Siehe auch:	**Fazit:** a) Monotherapie **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt. b) Zweifachkombinationstherapie: Linagliptin + Metformin **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Dreifachkombinationstherapie: Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber**

IQWiG, 2011 [87]	**Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):** Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.
G-BA, 2013 [27]. 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** (*neues Anwendungsgebiet*) 1. Oktober 2013 Siehe auch: **IQWiG, 2013 [93].**	**Fazit:** Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [35]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Dapagliflozin** 6. Juni 2013 Siehe auch: **IQWiG, 2013 [73]; IQWiG, 2013 [60]**	**Fazit:** a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist*

	Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:** *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
IQWiG, 2013 [90]. **Saxagliptin** (*neues Anwendungsgebiet*) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 28. November 2013	Ziel: Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus für das im Juli 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der **Monotherapie**: • Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. • Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). **Ergebnisse** Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin in der Monotherapie zu treffen. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.
G-BA, 2010 [17]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu **Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren** 7. Dezember 2010	**Fazit:** I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt: Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren - auch Gliptine oder Inkretinverstärker genannt - sind orale Antidiabetika. Im März 2007 wurde mit Sitagliptin der erste Vertreter dieser Wirkstoffklasse in Europa zugelassen. Es folgten im September 2007 Vildagliptin und 2009 Saxagliptin. Weitere DPP-4 Inhibitoren wie Alogliptin, Denaliptin, Dutogliptin oder Linagliptin sind in der Entwicklung. In Europa sind Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin als Mono- und teilweise auch als fixe Kombinationspräparate mit Metformin verfügbar. Sie sind für die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete beschränken sich auf Patienten, bei denen mit einer Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt wurde. Außerdem wird grundsätzlich der vorrangige Einsatz von Metformin vorausgesetzt, es sei denn, es besteht eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin. Für die Add-

on Kombinationstherapie mit Gliniden oder Alphaglucosidasehemmern sind die DPP-4 Inhibitoren nicht untersucht.



		Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin
Zugelassene Anwendungsgebiete		z.B. Januvia, Xelevia	z.B. Galvus, Jalra	z.B. Onglyza
		1 x 100 mg ggf. Dosisreduktion mit SH / Insulin	2 x 50 mg, 1x 50 mg mit SH	1 x 5 mg, ggf. Dosisreduktion mit SH
Monotherapie		-Diät und Bewegung allein nicht ausreichend und - Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet	nein	nein
Orale Zweifach-kombination mit	Metformin	Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend	trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen Metformin unzureichend eingestellt	Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend
	Sulfonylharnstoff (SH)	- Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem SH in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend und - Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet	- Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines SH unzureichend und - Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet	- SH-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend - Metformin ungeeignet
	Thiazolidindion (TZD)*	- Anwendung eines TZD* angebracht und - Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem TZD* nicht ausreichend	- ungenügende Blutzuckereinstellung und - Patient für Anwendung eines TZD* geeignet	- Patient für die Anwendung eines TZDs* geeignet - TZD*-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend
Orale Dreifach-kombination mit	SH und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit SH und Metformin nicht ausreichend	nein	nein
	TZD* und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit TZD* und Metformin nicht ausreichend	nein	nein
zusätzlich zu Insulin		Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend	nein	nein

* Nach Verordnungsausschluss der Glitazone (TZD) in den Arzneimittelrichtlinien und Vertriebseinstellung von Rosiglitazon durch Anordnung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte, stellt die Kombinationstherapie mit Glitazonen keine alternative Behandlungsoption mehr dar.

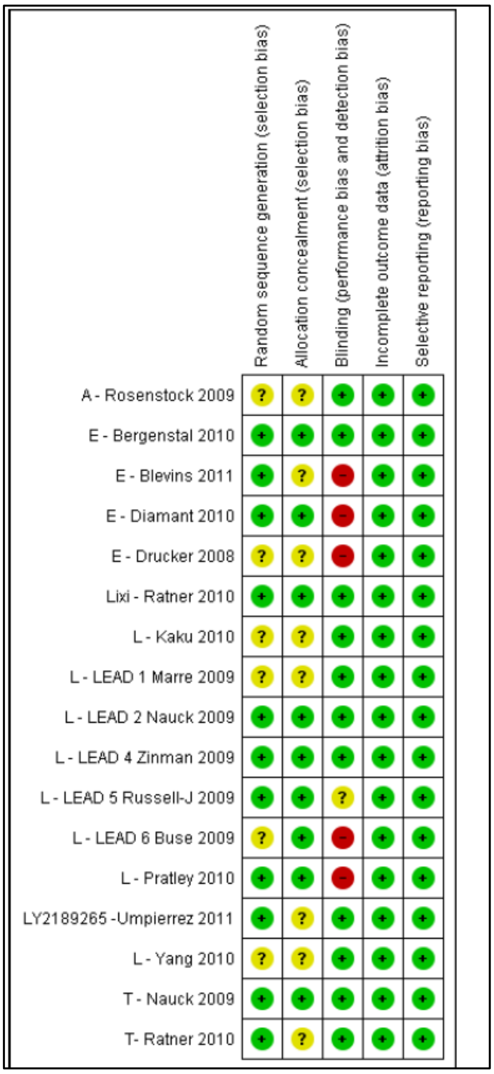
G-BA, 2010 [55].	**Fazit:**

Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungs-einschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: **IQWiG, 2008 [79].**	Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008. Verordnungsausschluss der Glitazone: ‚Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.‘‘
IQWiG, 2009 [85]. Bericht: **Langwirksame Insulinanaloga** zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 26.02.2009 Siehe auch G-BA, 2010 [54]	**Fazit:** Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
G-BA, 2008 [50]. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: **Kurzwirksame Insulinanaloga** zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 10. April 2008 Siehe auch **IQWiG, 2005 [84].**	**Fazit:** „Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“
G-BA, 2008 [19]. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung	**Fazit:** Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.‘‘

der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu **Exenatide** 19. Juni 2008/16. Oktober 2008 Siehe auch **IQWiG, 2007 [69]**	

Cochrane Reviews

Shyangdan DS et al., 2011 [119]. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	1. Fragestellung To assess the effects of **glucagon-like peptide analogues** in patients with type 2 diabetes mellitus.
	2. Methodik **Population:** Pat (>18 J) mit DM Typ 2 **Intervention:** GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) **Komparator:** placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue **Endpunkt:** <u>Primary outcomes:</u> HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht <u>Secondary outcomes:</u> HRQoL, Adverse events, mortality, morbidity (both specific to diabetes such as retinopathy or nephropathy, and cardiovascular morbidity, for example angina pectoris, myocardial infarction, heart failure, stroke, peripheral vascular disease), blood pressure, fasting blood glucose and post-pranial glucose, plasma lipids, beta-cell function **Studiendauer:** mind. 8 Wochen **Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche**: bis März 2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 17 (n=6,899) **Qualität der Studien/ Risk of bias:** Cochrane risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung ***<u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien</u>***



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
A - Rosenstock 2009	?	?	+	+	+
E - Bergenstal 2010	+	+	+	+	+
E - Blevins 2011	+	?	−	+	+
E - Diamant 2010	+	+	−	+	+
E - Drucker 2008	?	?	−	+	+
Lixi - Ratner 2010	+	+	+	+	+
L - Kaku 2010	?	?	+	+	+
L - LEAD 1 Marre 2009	?	?	+	+	+
L - LEAD 2 Nauck 2009	+	+	+	+	+
L - LEAD 4 Zinman 2009	+	+	+	+	+
L - LEAD 5 Russell-J 2009	+	+	?	+	+
L - LEAD 6 Buse 2009	?	+	−	+	+
L - Pratley 2010	+	+	−	+	+
LY2189265 -Umpierrez 2011	+	?	+	+	+
L - Yang 2010	?	?	+	+	+
T - Nauck 2009	+	+	+	+	+
T- Ratner 2010	+	?	+	+	+

(Darstellung nur für **Exanatide and Liraglutid**)

Exanatide

Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trial

HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5%versus -0.9%, P < 0.00001).

Weight change: once weekly exenatide led to a significantlygreater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009).

Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial

HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%).

Liraglutide

Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial

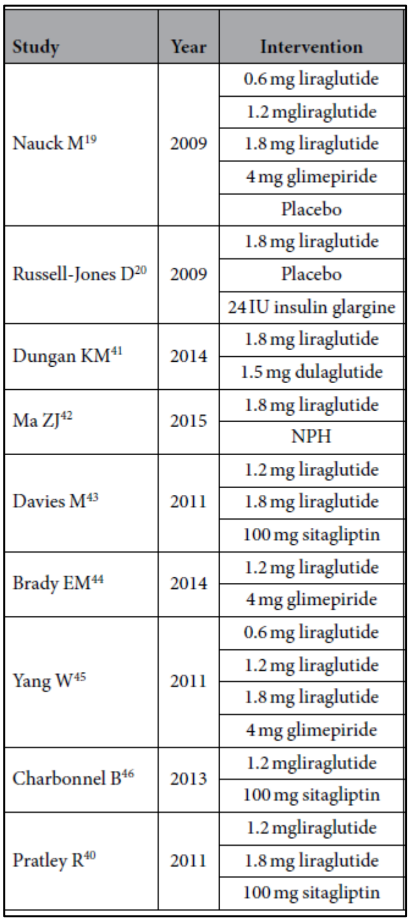
HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-

	1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%). Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials *HbA1c:* The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, P < 0.00001) Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials *HbA1C:* difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, P < 0.00001) Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial *HbA1c:* significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08, P = 0.0015 according to the original analysis). Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials *HbA1c:* no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride. **GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist** GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1trial *HbA1c:* significantly more reduced with liraglutide (-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, P < 0.0001). *Summary:* In comparison with placebo, all GLP-1 agonists reduced glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) levels by about 1%. Exenatide 2 mg once weekly and liraglutide 1.8 mg reduced it by 0.20% and 0.24% respectively more than insulin glargine. Exenatide 2 mg once weekly reduced HbA1c more than exenatide 10 µg twice daily, sitagliptin and pioglitazone. Liraglutide 1.8 mg reduced HbA1c by 0.33% more than exenatide 10 µg twice daily. Liraglutide led to similar improvements in HbA1c compared to sulphonylureas but reduced it more than sitagliptin and rosiglitazone. Both exenatide and liraglutide led to greater weight loss than most active comparators, including in participants not experiencing nausea. Hypoglycaemia occurred more frequently in participants taking concomitant sulphonylurea. GLP-1 agonists caused gastrointestinal adverse effects, mainly nausea. These adverse events were strongest at the beginning and then subsided. Beta-cell function was improved with GLP-1 agonists but the effect did not persist after cessation of treatment.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. Both exenatide and liraglutide led to greater weight loss thanmost active comparators, including in participants not experiencing nausea. Hypoglycaemia occurred more frequently in participants taking concomitant sulphonylurea. GLP-1 agonists caused gastrointestinal adverse effects,

	mainly nausea. These adverse events were strongest at the beginning and then subsided. Beta-cell function was improved with GLP-1 agonists but the effect did not persist after cessation of treatment. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.

Systematische Reviews

Gu J et al., 2016 [57]. The efficacy and safety of **liraglutide added to metformin** in patients with diabetes: a metaanalysis of randomized controlled trials	1. Fragestellung In this study we conducted a meta-analysis to compare the efficacy and safety of **liraglutide plus metformin** with other drugs in patients with T2DM.
	2. Methodik **Population:** adult patients with T2DM [HbA1c between either 6.5 or 7.0 and either 10.0 or 11.0%, depending on previous treatment] **Intervention:** Liraglutide plus metformin **Komparator:** antidiabetic therapy or placebo **Endpunkt:** HbA1c, bodyweight, fasting plasma glucose (FPG), postprandial plasma glucose(PPG), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis Feb. 2016 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 9 RCTs (N= 4,657) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scale **Heterogenität:** I^2 statistic of < 25%, ~50%, ~75%, ~100% are considered to have no, low, moderate, and high degree of heterogeneity
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u> 5 Studien = Jaded Score 3; 4 Studien = Jaded Score 4 (Any study with a score ≥ 3 is considered to be of high quality)



Study	Year	Intervention
Nauck M[19]	2009	0.6 mg liraglutide
		1.2 mgliraglutide
		1.8 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
		Placebo
Russell-Jones D[20]	2009	1.8 mg liraglutide
		Placebo
		24 IU insulin glargine
Dungan KM[41]	2014	1.8 mg liraglutide
		1.5 mg dulaglutide
Ma ZJ[42]	2015	1.8 mg liraglutide
		NPH
Davies M[43]	2011	1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin
Brady EM[44]	2014	1.2 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
Yang W[45]	2011	0.6 mg liraglutide
		1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
Charbonnel B[46]	2013	1.2 mgliraglutide
		100 mg sitagliptin
Pratley R[40]	2011	1.2 mgliraglutide
		1.8 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin

Ergebnisse (9 RCTs)

(1) Change in HbA1c

- **Liraglutide plus metformin significantly decreased HbA1c** compared with control (placebo, sitagliptin, glimepiride, dulaglutide, insulin glargine, and NPH) (WMD = −0.36 %, 95%CI: − 0.57%, − 0.14%; P = 0.001).
- Liraglutide (1.8 mg/day) plus metformin significantly lowered HbA1c compared with sitagliptin (WMD = − 0.60%, 95%CI: − 0.62%, − 0.58%; P < 0.001), dulaglutide (WMD = −0.06%, 95%CI: − 0.07%, − 0.05%; P < 0.001), and insulin glargine (WMD = − 0.24%, 95%CI: − 0.26%, − 0.22%; P < 0.001), but not glimepiride (WMD = 0.00%, 95%CI: − 0.03%, 0.03%; P = 0.936)
- Liraglutide (1.2 mg/day) plus metformin notably decreased HbA1c compared with sitagliptin (WMD = −0.28%, 95%CI: −0 .47%, − 0.10%; P < 0.001), but not glimepiride (WMD = − 0.01%, 95%CI: − 0.11%, 0.08%; P = 0.807)
- Liraglutide (0.6 mg/day) plus metformin notably decreased HbA1c compared with placebo (WMD = − 0.80%, 95%CI: − 0.83%, − 0.77%; P < 0.001), but increased HbA1c compared with glimepiride (WMD = 0.30%, 95%CI: 0.27%, 0.33%; P < 0.001)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis investigated the efficacy and safety of liraglutide in

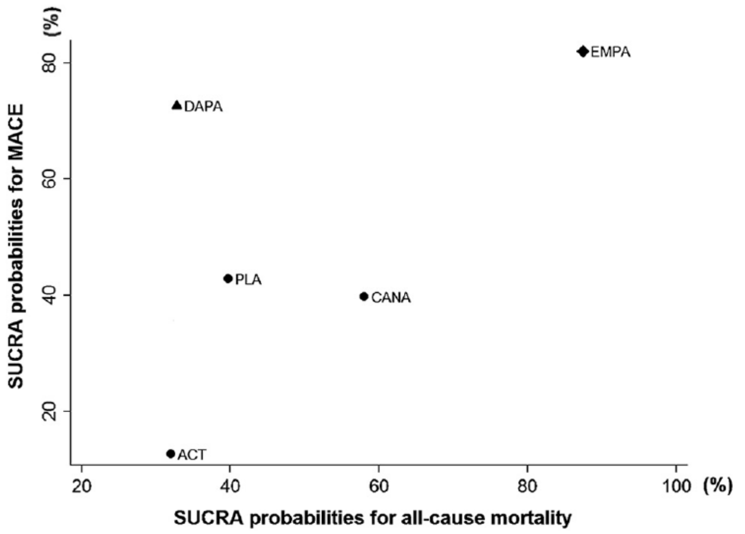
	combination with metformin, compared to other therapies for patients with T2DM. Overall, the results of our study suggest that compared with other therapies, liraglutide in combination with metformin showed greater reduction in terms of HbA1c levels, body weight, FPG, and PPG, and similar changes in SBP and DBP. In addition, when used as add-on therapy to metformin, liraglutide did not increase the risk of hypoglycemia, but induced a higher incidence of gastrointestinal disorders. However, considering the potential limitations in this study, more large-scale, well-conducted RCTs are needed to identify our findings.
Zaccardi F et al., 2016 [128]. Efficacy and safety of **sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors** in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis	1. Fragestellung To assess the comparative efficacy and safety of **sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2)** inhibitors in adults with type 2 diabetes.
	2. Methodik **Population:** adults with type 2 diabetes **Intervention:** canagliflozin, dapagliflozin or empagliflozin **Komparator:** placebo or other glucose-lowering drugs **Endpunkt:** HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), body weight (primary outcomes); systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, and triglycerides. Safety outcomes **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis November 2015 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 38 RCTs (N=23,997) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool **Heterogenität:** I^2 statistic
	3. Ergebnisdarstellung Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien: Overall, the risk of bias for the domains included in the Cochrane risk assessment tool were judged to be low, high and unclear in 89.5, 1.8 and 8.7% of the cases, respectively. The risk of bias was high or unclear in 1.8, 10.8 and 16.7% of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin RCTs, respectively. Ergebnisse (1) Change in HbA1c *Ergebnisse aus der Metaanalyse* – Direct pairwise random-effects meta-analyses showed significant reductions in HbA1c versus placebo, from −0.9% (95% CI −1.0 to −0.7) or −9.8mmol/mol (95% CI −10.9 to −7.6) for canagliflozin 300mg to −0.6% (95% CI −0.7 to −0.4) or −6.5mmol/mol (95% CI −7.6 to −4.4) for dapagliflozin 5mg – compared with other glucose-lowering drugs (sulphonylureas, DPP-4 inhibitors or metformin), pairwise differences ranged from a

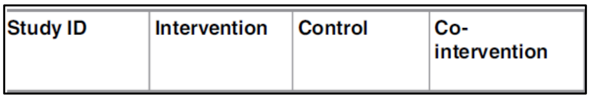
	significant reduction of −0.3% (95% CI −0.5 to −0.1) or −3.3mmol/mol (95% CI −5.4 to −1.1), comparing dapagliflozin 10mg with DPP-4 inhibitors, to a non-significant increase of 0.1% (95% CI −0.1 to 0.2) or 1.1mmol/mol (95% CI −1.1 to 2.2) for empagliflozin 10mg versus metformin *Ergebnisse aus der Netzwerk-Meta-Analyse* – Comparisons among SGLT2 inhibitors showed greater HbA1c reductions with canagliflozin 300mg compared with all other SGLT2 drugs [from −0.3% (−3.3mmol/mol) vs dapagliflozin 5mg to −0.1% (−1.1mmol/mol) vs canagliflozin 100 mg] and no significant differences between dapagliflozin and empagliflozin at different doses (2) Safety – Among SGLT2 inhibitors, canagliflozin at both doses significantly increased the risk of hypoglycaemia compared with dapagliflozin 10mg (ORs 1.5) and empagliflozin 10mg (ORs 1.4; Table 3). In a sensitivity analysis excluding studies with insulin or sulphonylurea as background therapy, canagliflozin at both doses increased the risk of hypoglycaemia compared with dapagliflozin 10mg (ORs 1.7 to 1.9), although no significant differences were found versus placebo for all SGLT2 inhibitors
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, SGLT2 inhibitors improved cardiometabolic markers in patients with type 2 diabetes, with canagliflozin 300mg generally performing better than other inhibitors; however, they increased the risk of genital infection. RCTs with direct SGLT2 comparisons would further delineate their comparative efficacy and tolerability. Moreover, given their effects on blood pressure and lipoproteins, ongoing RCTs with cardiovascular outcomes will clarify whether changes in intermediate biomarkers would also translate into a reduction in relevant vascular complications confirming early positive results of this class of glucose-lowering agents
Wang Y et al., 2016 [126]. An overview of the effect of **sodium glucose cotransporter 2 inhibitor** monotherapy on glycemic and other clinical laboratory	1. Fragestellung We aimed to determine the effect of **sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor** monotherapy on glycemic and other clinical laboratory parameters versus other antidiabetic medications or placebo therapy in patients with type 2 diabetes mellitus
	2. Methodik **Population:** **Intervention:** SGLT2 inhibitor monotherapy **Komparator:** placebo or active control **Endpunkt:** **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis Dezember 2015

parameters in type 2 diabetes patients	**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 13 RCTs **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane Risk of Bias Tool **Heterogenität:** Cochran's *Q* und I^2 If heterogeneity was found, a random-effects model that included weighting of the trials was used (*P*,0.10). If heterogeneity was not found, a fixed-effects model with weighting of the trials was used.
	3. Ergebnisdarstellung *Hinweis:* es werden ausschließlich die Studien dargestellt, die sich gegen einen aktiven Komperator vergleichen (N=3 RCTs = 850 Patienten). 2 Studien: SGLT2 inhibitor vs. Metformin 1 Studie: SGLT2 inhibitor vs. Pioglitazone Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien: The assessment of quality were inadequate descriptions of blinding of outcome assessment (eleven trials), inadequate descriptions of the randomization sequence (ten trials), inadequate descriptions of the allocation concealment or the blinding of participants or personnel (eight trials for each variable), and discrepancies between the variables mentioned in the methodology section and those reported in the results section (two trials). Ergebnisse: (1) Change in HbA1c – No significant difference was found for patients receiving SGLT2 inhibitor treatment compared with those receiving active control (P=0.60; I^2 0%) (2) Change in Body weight – not statistically significant (−10, [95% CI, −0.27, 0.07], P=0.25; I2 0%) (3) Overall adverse events – No significant difference in risk was found for SGLT2 inhibitors versus active control for overall adverse events, discontinuations due to adverse events, serious adverse events, and adverse events related to treatment. Heterogeneity for the overall adverse events was 29.6%, whereas it was 0% for adverse events related to treatment, serious adverse events, and discontinuations due to adverse events (I^2 Heterogeneity for the overall adverse events was 29.6%, whereas it was 0% for adverse events related to treatment, serious adverse events, and discontinuations due to adverse events) – The risk of diarrhea was greater for patients receiving active control than those receiving SGLT2 inhibitors (0.33, [95% CI, 0.14, 0.79], *P*=0.01). Similarly, the risk of rash and tendonitis was greater for patients receiving active control than those receiving SGLT2 inhibitors (*P*=0.05). In the comparison of adverse events

	by the preferred term between SGLT2 inhibitors and placebo therapy or active control, no obvious heterogeneity was found within the trials (I_2#45%; *P*.0.05 for all adverse events).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, SGLT2 inhibitors significantly decreased HbA1c, body weight, and the LDL/HDL ratio. They were also safe and well tolerated. Compared with either placebo therapy or active control, SGLT2 inhibitors posed no risk for discontinuation due to adverse events, serious adverse events, or adverse events related to treatment. However, given the lack of reporting of renal and lipid parameters, more placebo-controlled trials are necessary to determine their effects on these variables, particularly in comparison with other antidiabetic medications. Hinweise FBMed Fazit der Autoren bezieht sich primär auf die Placebovergleiche, die hier nicht dargestellt wurden.
Tang H et al., 2016 [122]. Meta-Analysis of Effects of **Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors** on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Siehe auch: **Monami M et al., 2016 [110].**	1. Fragestellung We therefore conducted a network metaanalysis of all available RCTs to comprehensively assess the comparative effects of SGLT2 inhibitors on CV safety and mortality and clarify whether potential effects on CV outcomes are a specific drug effect or a class effect.
	2. Methodik **Population:** ≥18 years of age with T2DM **Intervention:** SGLT2 inhibitors als Mono- oder Kombinationstherapie **Komparator:** placebo, another SGLT2 inhibitor, other active antidiabetic treatments **Endpunkt:** all-cause mortality, major adverse cardiovascular events (MACE); heart failure or heart failure requiring hospitalization, unstable angina or unstable angina requiring hospitalization, atrial fibrillation, and transient ischemic attack **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis Januar 2016 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 37 RCTs (N= 28,859) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool **Heterogenität:** I2 of <25%, ≥ 25% and <75%, and ≥75% indicating a low, moderate, and high level of evidence of statistical heterogeneity, respectively.
	3. Ergebnisdarstellung Patients were randomly assigned to a SGLT2 inhibitor (canagliflozin, dapagliflozin, or empagliflozin) or control groups (placebo or other active antidiabetic treatments). Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien: 30 RCTs reported adequate random sequence generation, and 26

	RCTs reported adequate allocation concealment. Masking conditions were high in 2 RCTs, which were both “open label” in their extended periods. In addition, only 1 RCT prespecified CV events as primary outcomes, and none of the studies had incomplete outcome data. All the trials were funded by industry Ergebnisse results of our pairwise meta-analysis were consistent with the results of our network meta-analysis → In the network meta-analyses, low statistical heterogeneity was observed in networks (tau z 0). No loop inconsistency was detected in the loop of comparisons between direct and indirect evidence (all 95% CIs across 0). In addition, no global inconsistency was detected within any network (all p >0.05). Among the 37 trials selected, 34 (involving 26,565 patients with 1,016 events) provided adequate data for MACE outcomes. (1) major adverse cardiovascular events (MACE) (in 34 RCTs) – Empagliflozin was significantly associated with a lower risk of MACE than placebo (OR 0.81, 95% CI 0.70 to 0.93), but there was no significant difference between dapagliflozin (OR 0.81, 95% CI 0.46 to 1.45) or canagliflozin (OR 1.10, 95% CI 0.53 to 2.29) and placebo (2) All-cause mortality (in 37 RCTs) – Only empagliflozin was significantly better at reducing all-cause mortality than placebo (OR 0.67, 95% CI 0.56 to 0.81), and there were no significant differences between the other 2 SGLT2 inhibitors and placebo (canagliflozin: OR 0.85, 95% CI 0.36 to 2.05; dapagliflozin: OR 1.12, 95% CI 0.51 to 2.44) (3) heart failure or heart failure requiring hospitalization – only empagliflozin was associated with lower incidence than placebo (OR 0.65, 95% CI 0.50 to 0.84); the other 2 SGLT2 inhibitors had no effects on this outcome (dapagliflozin: OR 0.60, 95% CI 0.27 to 1.33; canagliflozin: OR 0.68, 95% CI 0.22 to 2.06) – risk of heart failure or heart failure requiring hospitalization was similar between these 3 SGLT2 inhibitors – SGLT2 inhibitors were generally similar to placebo for risks of unstable angina or unstable angina requiring hospitalization, atrial fibrillation, and transient ischemic attack → There was no significant difference in these events between these SGLT2 inhibitors Sensitivitätsanalysen – In the sensitivity analyses restricting to trials with followup of at least 52 weeks (22 RCTs), white patients (34 RCTs) and SGLT2 inhibitors in combination with other active antidiabetic drugs (24 RCTs), the results were unchanged

	 Figure 4. Clustered ranking plot of the network based on the SUCRA probabilities for MACE and any-cause mortality. Each symbol represents a group of treatments that belong to the same cluster. Treatments lying in the upper right corner are considered to be safer than the other treatments for both outcomes. ACT = active treatments; CANA = canagliflozin; DAPA = dapagliflozin; EMPA = empagliflozin; PLA = placebo.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Our network meta-analysis of all eligible RCTs involving 30,250 patients showed that none of the 3 SGLT2 inhibitors was harmful for CV outcomes or all-cause mortality. For the primary outcomes, only empagliflozin appeared associated with a lower risk of MACE and all-cause mortality compared to placebo, whereas neither dapagliflozin nor canagliflozin was significantly associated with any harm. With respect to secondary outcomes, only empagliflozin had lower risk of heart failure or heart failure requiring hospitalization than placebo, and all 3 SGLT2 inhibitors had similar risk of unstable angina or unstable angina requiring hospitalization, atrial fibrillation, and transient ischemic attack.
Storgaard H et al., 2016 [121]. Benefits and Harms of **Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors** in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and	1. Fragestellung We conducted the present systematic review with meta-analyses of RCTs evaluating the safety and efficacy of the SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin) administered in highest clinically relevant doses for at least 12 weeks compared to placebo or OAD.
	2. Methodik **Population:** adult patients (at least 18 years of age) with type 2 diabetes **Intervention:** SGLT2-i canagliflozin 300 mg; dapagliflozin 10 mg; empagliflozin 25mg **Komparator:** placebo or OAD **Endpunkt:** HbA1c (change from baseline), serious adverse events

Meta-Analysis	(primäre Endpkt.); fasting plasma glucose (FPG) (mmol/L), change in body weight (kg), systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP (mmHg)), heart rate (beats per minute (bpm)), plasma lipid profile (lowdensity lipoprotein (LDL) cholesterol (mmol/L) (which is known to increase the risk of CVD) uvm. **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** Oktober 2015 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 42 RCTs **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool **Heterogenität:** Based on the expected clinical heterogeneity, we expected that our analyses would display statistical between-trial heterogeneity (I2 > 0%). I^2 values were used as a measure of heterogeneity and are reported if they exceeded 30%
	3. Ergebnisdarstellung *Hinweis:* es werden ausschließlich die Studien dargestellt, die sich gegen einen aktiven Komperator vergleichen (N=12 RCTs). 4 Studien: canagliflozin versus glimepiride oder sitagliptin 4 Studie: dapagliflozin versus metformin, glipizide oder saxagliptin 4 Studie: empagliflozin versus linagliptin, glimepiride oder sitagliptin Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien: All RCTs had a low risk of bias in the assessment of randomisation (allocation sequence generation and concealment) and were double blind. One RCT was classified as unclear risk of attrition bias Ergebnisse  **Study ID** · **Intervention** · **Control** · **Co-intervention**

RCTs with OAD control			
Cefalu 2013 [89, 90]	Canagliflozin 300 mg	Glimepiride 8 mg	Metformin
Gonzalez 2013 [50]	Canagliflozin 300 mg	Sitagliptin 100 mg	Metformin
Rosenstock 2012[17]	Canagliflozin 300 mg	Sitagliptin 100mg	Metformin
Schernthaner 2013[91]	Canagliflozin 300 mg	Sitagliptin 100 mg	Metformin, SU
Henry 2012[92]	Dapagliflozin 10 mg	Metformin 1500 mg	None
List 2009[51]	Dapagliflozin 10 mg	Metformin 2000 mg	None
Nauck 2011 [93–95]	Dapagliflozin 10 mg	Glipizide 20 mg	Metformin
Rosenstock 2015[96]	Dapagliflozin 10 mg	Saxagliptin5 mg	Metformin
DeFronzo 2015[97]	Empagliflozin 25 mg	Linagliptin 5 mg	Metformin
Lewin 2015[98]	Empagliflozin 25 mg	Linagliptin5 mg	None
Ridderstråle 2014[99, 100]	Empagliflozin 25 mg	Glimepiride1 to 4 mg	Metformin
Roden 2013 [52]	Empagliflozin 25 mg	Sitagliptin 100 mg	None

BMI, body mass index (kg/m^2); HbA1c, glycated haemoglobin A1c

(1) Change in HbA1c

- Analyses of 12 RCTs showed that SGLT2-i were associated with a larger reduction in HbA1c than OAD (-0.20%, -0.28±0.13%). There was between study heterogeneity, evidence of small study effects (P = 0.0385), and no difference between subgroups of trials stratified by the OAD (P = 0.11).
- We found no difference in HbA1c-reduction between SGLT2-I and metformin (-0.05%, 0.21 to 0.12%, Fig 3), but a larger HbA1c reducing effect of SGLT2-I compared with SU (-0.15%, -0.21 to -0.08%) and DPP-4-i (-0.25%, -0.36 to -0.14%).

(2) Serious adverse events and Non-serious adverse events

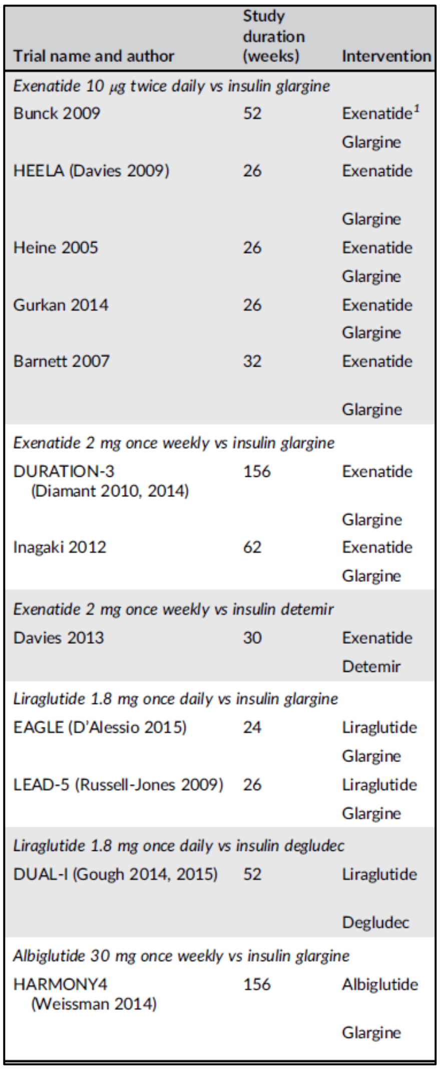
- Only a few serious adverse events were recorded and no differences were seen between SGLT2-i versus OAD (1.02, 0.78 to 1.34, 12 RCTs, 6,759 patients).
- SGLT2-i were associated with a decreased risk of non-severe hypoglycaemia compared with SU (0.16, 0.11, 0.22), but not compared with metformin (0.5, 0.18 to 1.43) or DPP-4-i (1.00, 0.49 to 2.02).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

However, our analyses showed evidence of bias and heterogeneity. Likewise, the incidence of serious adverse

Events including mortality, CVD and cancer was not increased as a result of SGLT2-i, but reporting was inconsistent. Several CVD risk factors such as obesity, blood pressure and HDL-cholesterol may be improved by SGLT2-i therapy, whereas the incidences of UTI and GTI are increased in the SGLT2-i groups. Additional evidence may

	therefore be needed to determine the benefit and safely of SGLT2-i. The RCTs included in our review were largely carried out in research hospital settings. Given the high prevalence of type 2 diabetes in the general population, RCTs conducted outside the hospital settings seem warranted.
Singh S et al., 2016 [120]. **Glucagon-like peptide-1 receptor** agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis	1. Fragestellung We conducted a systematic review of the literature and a series of paired meta-analyses to assess the differences in glycaemic control, weight change and the risk of hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes.
	2. Methodik **Population:** adults with type 2 diabetes inadequately controlled by OADs **Intervention:** GLP-1 RA (exenatide 10 µg twice daily, liraglutide 1.2 or 1.8 mg once daily, exenatide 2 mg once weekly (long acting release [LAR]), lixisenatide 20 µg once daily, albiglutide 30 or 50 mg once weekly, and dulaglutide 0.75 or 1.5 mg once weekly plus at least one OAD **Komparator:** basal insulin (ie, insulin detemir, insulin glargine, insulin degludec, neutral protamine hagedorn [NPH] insulin) plus at least one OAD **Endpunkt:** efficacy (glycated hemoglobin [HbA1c], weight) and safety outcomes (hypoglycemia, gastrointestinal adverse events). **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis September 2016 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 19 RCTs in Systematische Review und 11 RCTs in die Meta-Analyse **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane Collaboration's tool **Heterogenität:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien: The risk of bias for all trials included is presented in Figure S1, Supporting Information. Selection bias was assessed as unclear in 7 trials for random sequence generation and in 4 trials for allocation concealment. Absence of reporting was the main reason for the decision to assign an RCT as presenting unclear risk of bias. All trials were open label. Attrition bias (see incomplete outcome data) was assessed to be low in 12 trials (percentage of patients lost to follow-up reported as 0%-3% in all arms) and was unclear in 3. Two trials were deemed to have an unclear risk with regard to reporting



Trial name and author	Study duration (weeks)	Intervention
Exenatide 10 µg twice daily vs insulin glargine		
Bunck 2009	52	Exenatide[1]
		Glargine
HEELA (Davies 2009)	26	Exenatide
		Glargine
Heine 2005	26	Exenatide
		Glargine
Gurkan 2014	26	Exenatide
		Glargine
Barnett 2007	32	Exenatide
		Glargine
Exenatide 2 mg once weekly vs insulin glargine		
DURATION-3 (Diamant 2010, 2014)	156	Exenatide
		Glargine
Inagaki 2012	62	Exenatide
		Glargine
Exenatide 2 mg once weekly vs insulin detemir		
Davies 2013	30	Exenatide
		Detemir
Liraglutide 1.8 mg once daily vs insulin glargine		
EAGLE (D'Alessio 2015)	24	Liraglutide
		Glargine
LEAD-5 (Russell-Jones 2009)	26	Liraglutide
		Glargine
Liraglutide 1.8 mg once daily vs insulin degludec		
DUAL-I (Gough 2014, 2015)	52	Liraglutide
		Degludec
Albiglutide 30 mg once weekly vs insulin glargine		
HARMONY4 (Weissman 2014)	156	Albiglutide
		Glargine

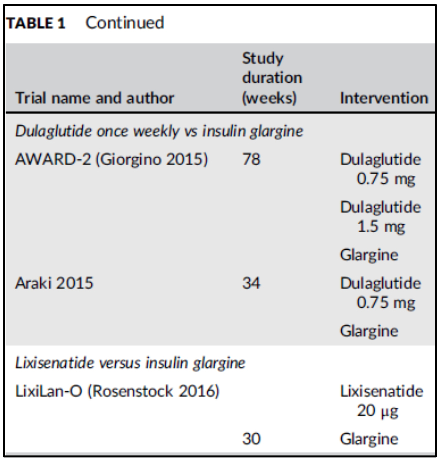


TABLE 1 Continued

Trial name and author	Study duration (weeks)	Intervention
Dulaglutide once weekly vs insulin glargine		
AWARD-2 (Giorgino 2015)	78	Dulaglutide 0.75 mg
		Dulaglutide 1.5 mg
		Glargine
Araki 2015	34	Dulaglutide 0.75 mg
		Glargine
Lixisenatide versus insulin glargine		
LixiLan-O (Rosenstock 2016)		Lixisenatide 20 µg
	30	Glargine

<u>Ergebnisse</u>

Eleven trials were included in pair-wise metaanalyses: 5 trials of exenatide 10 µg vs insulin glargine[19,20,34,37,38]; 2 trials of exenatide 2 mg LAR vs insulin glargine[29,33]; 2 trials of liraglutide 1.8 mg vs insulin glargine[36,39]; and 2 trials of dulaglutide 0.75 mg vs insulin glargine[21,28]

(1) Change in HbA1c

- The once-weekly GLP-1 RAs, exenatide long acting release (LAR)

	and dulaglutide, led to greater, statistically significant mean HbA1c reductions vs basal insulins (exenatide: −0.31% [95% confidence interval −0.42, −0.19], dulaglutide: −0.39% [−0.49, −0.29]) whilst once-daily liraglutide and twice-daily exenatide did not (liraglutide: 0.06% [−0.06, 0.18], exenatide: 0.01% [−0.11, 0.13]). (2) Mean weight – reduction was seen with all GLP-1 RAs while mean weight gain was seen with basal insulins. Interpretation of the analysis of hypoglycaemia was limited by inconsistent definitions and reporting. Because of the limited number of available studies sensitivity analyses to explore heterogeneity could not be conducted.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, the current analysis indicates that once-weekly GLP-1 Ras, exenatide LAR and dulaglutide, demonstrate a greater reduction in HbA1c compared to basal insulin after 26 weeks of treatment. Once- or twice-daily GLP-1 RAs, liraglutide and exenatide, also demonstrate a reduction in HbA1c, but these changes were similar to those seen with basal insulin. Treatment with all GLP-1 RAs results in significant reduction in bodyweight as compared to basal insulins. However, clarity and consistency is required in defining hypoglycaemia in clinical trials, to allow meaningful conclusions to be inferred for this outcome when comparing GLP-1 RAs with basal insulin.
Palmer SC et al., 2016 [113]. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes A Meta-analysis	1. Fragestellung To estimate the relative efficacy and safety associated with glucose-lowering drugs including insulin
	2. Methodik **Population:** **Intervention/ Komparator:** metformin, sulfonylurea, thiazolidinedione, DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor,GLP-1 receptor agonist, basal insulin, meglitinide, and α-glucosidase inhibitor. Trials in which basal-bolus and prandial insulin regimens were compared with the specified drug classes of interest or placebo or standard therapywere also included. **Endpunkt:** cardiovascular mortality; all-cause mortality, myocardial infarction, stroke, hemoglobinA1c(HbA1C) level,and treatment failure (lack of efficacy or need for rescue treatment). Secondary individual safety end pointswere serious adverse events, hypoglycemia, and body weight. **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis März 2016 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 301 RCTs (N=118.094) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool **Heterogenität:** heterogeneity variance for the network (tau [τ]) with an empirical distribution of heterogeneity variances, considering the

range of expected treatment estimates (ORs and SMDs), in which values of τ from 0.1 to 0.5 were reasonable, 0.5 to 1.0 were considered fairly high, and greater than 1.0 represented fairly extreme heterogeneity.

3. Ergebnisdarstellung

In 177 trials (56 598 patients), drugswere given asmonotherapy; in 109 trials (53030 patients), drugs were added to metformin; and in 29 trials (10 598 patients),drugswere added to metformin and sulfonylurea therapy

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

Overall, the risk of bias was high or unclear for random sequence generation in 208 trials (69.1%); concealment of treatment allocation in 232 trials (77.1%); masking of participants, masking of investigators, or both in 96 trials (31.9%); masking of outcome assessment in 281 trials (93.4%); completeness of outcome reporting in 179 trials (59.5%); and selective reporting of outcomes in 172 trials (57.5%).The trial sponsor was involved in authorship, data management, or both in 190 trials (63.1%).

Ergebnisse

- A total of 301 clinical trials (1 417 367 patient-months) were included; 177 trials (56 598 patients) of drugs given as monotherapy; 109 trials (53 030 patients) of drugs added to metformin (dual therapy); and 29 trials (10 598 patients) of drugs added to metformin and sulfonylurea (triple therapy).

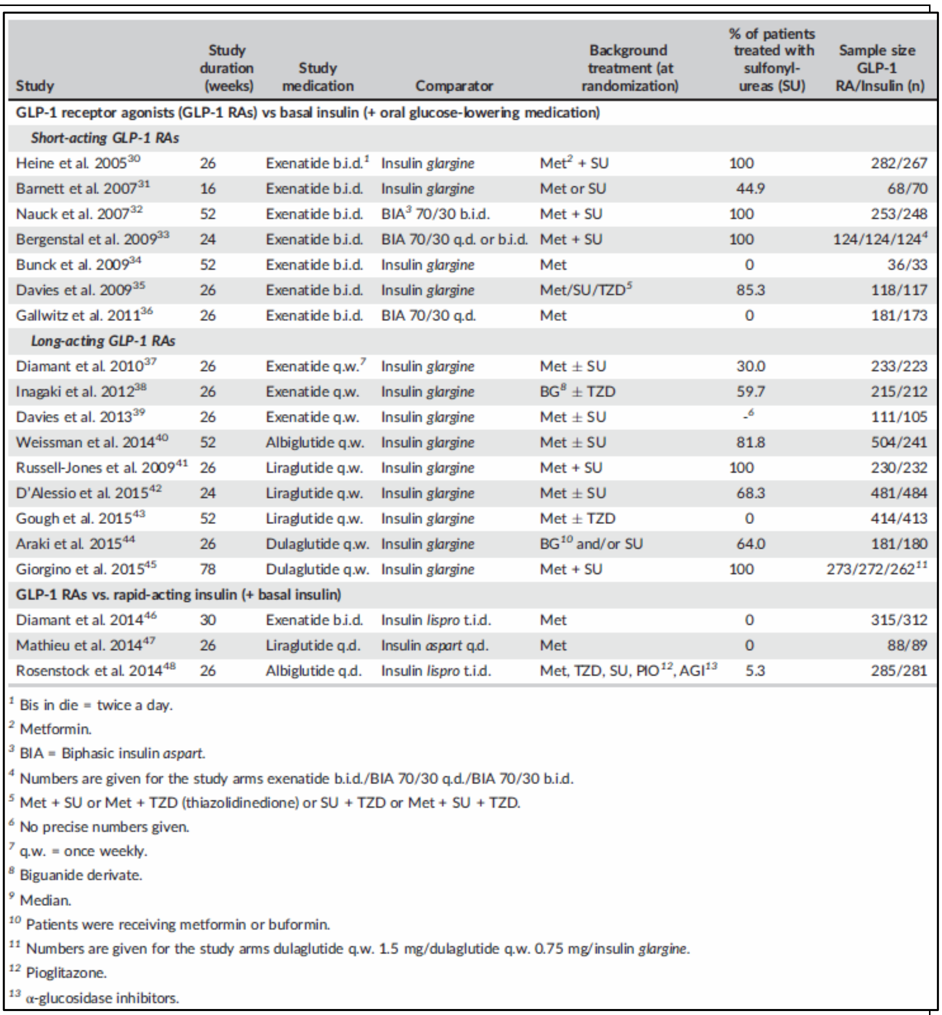
(1) cardiovascular or all-cause mortality

- There were no significant differences in associations between any drug class as monotherapy, dual therapy, or triple therapy with odds of cardiovascular or all-cause mortality.

(2) Change in HbA1c

- Compared with metformin, sulfonylurea (standardized mean difference [SMD], 0.18 [95%CI, 0.01 to 0.34]), thiazolidinedione (SMD, 0.16 [95%CI, 0.00 to 0.31]), DPP-4 inhibitor (SMD, 0.33 [95%CI, 0.13 to 0.52]), and α-glucosidase inhibitor (SMD, 0.35 [95%CI, 0.12 to 0.58]) monotherapy were associated with higher HbA1C levels.
- Sulfonylurea (odds ratio [OR], 3.13 [95%CI, 2.39 to 4.12]; risk difference [RD], 10% [95%CI, 7%to 13%]) and basal insulin (OR, 17.9 [95%CI, 1.97 to 162]; RD, 10% [95%CI, 0.08%to 20%]) were associated with greatest odds of hypoglycemia.
- When added to metformin, drugs were associated with similar HbA1C levels, while SGLT-2 inhibitors offered the lowest odds of hypoglycemia (OR, 0.12 [95%CI, 0.08 to 0.18]; RD, −22%[−27%to −18%]).
- When added to metformin and sulfonylurea, GLP-1 receptor agonists were associated with the lowest odds of hypoglycemia

	(OR, 0.60 [95%CI, 0.39 to 0.94]; RD, −10% [95%CI, −18%to −2%]).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Among adults with type 2 diabetes, there were no significant differences in the associations between any of 9 available classes of glucose-lowering drugs (alone or in combination) and the risk of cardiovascular or all-cause mortality. Metformin was associated with lower or no significant difference inHbA1C levels compared with any of the other drug classes. All drugs were estimated to be effective when added to metformin. These findings are consistent with American Diabetes Association recommendations for using metformin monotherapy as initial treatment for patients with type 2 diabetes and selection of additional therapies based on patient-specific considerations. In this systematic review with network meta-analysis, risks of cardiovascular and all-cause mortality were not different between any glucose-lowering drugs alone or in combination. Metformin was associated with lower or similar HbA1C levels compared with all other drugs given as monotherapy. All drugs were estimated to be effective when added to metformin.
Abd El Aziz et al., 2016 [1]. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or longacting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients	1. Fragestellung To study differences in clinical outcomes between initiating glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RAs) vs insulin treatment in patients with type 2 diabetes treated with oral glucose-lowering medications (OGLM).
	2. Methodik **Population**: type 2 diabetic patients on a background treatment of oral glucose-lowering medications **Intervention**: GLP-1 RA **Komparator**: long-acting or pre-mixed insulin **Endpunkt:** The primary endpoint was the difference in HbA1c reduction between baseline value and study end comparing GLP-1 RA and insulin treatment (Δ). Secondary endpoints were mean change from baseline in fasting plasma glucose, bodyweight, blood pressure, heartrate, serum lipid and lipoprotein concentrations and the proportion of patients experiencing episodes of hypoglycaemia. **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): nicht angegeben **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): 19 studies (23 publications) (n = 7.484) **Qualitätsbewertung der Studien**: The quality of publications eligible for the present analysis was judged according to the Jadad score. Fast alle Publikationen wurden mit Jadad-Score = 3 bewertet.
	3. Ergebnisdarstellung



Study	Study duration (weeks)	Study medication	Comparator	Background treatment (at randomization)	% of patients treated with sulfonyl-ureas (SU)	Sample size GLP-1 RA/Insulin (n)
GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) vs basal insulin (+ oral glucose-lowering medication)						
Short-acting GLP-1 RAs						
Heine et al. 2005[30]	26	Exenatide b.i.d.[1]	Insulin *glargine*	Met[2] + SU	100	282/267
Barnett et al. 2007[31]	16	Exenatide b.i.d.	Insulin *glargine*	Met or SU	44.9	68/70
Nauck et al. 2007[32]	52	Exenatide b.i.d.	BIA[3] 70/30 b.i.d.	Met + SU	100	253/248
Bergenstal et al. 2009[33]	24	Exenatide b.i.d.	BIA 70/30 q.d. or b.i.d.	Met + SU	100	124/124/124[4]
Bunck et al. 2009[34]	52	Exenatide b.i.d.	Insulin *glargine*	Met	0	36/33
Davies et al. 2009[35]	26	Exenatide b.i.d.	Insulin *glargine*	Met/SU/TZD[5]	85.3	118/117
Gallwitz et al. 2011[36]	26	Exenatide b.i.d.	BIA 70/30 q.d.	Met	0	181/173
Long-acting GLP-1 RAs						
Diamant et al. 2010[37]	26	Exenatide q.w.[7]	Insulin *glargine*	Met ± SU	30.0	233/223
Inagaki et al. 2012[38]	26	Exenatide q.w.	Insulin *glargine*	BG[8] ± TZD	59.7	215/212
Davies et al. 2013[39]	26	Exenatide q.w.	Insulin *glargine*	Met ± SU	-[6]	111/105
Weissman et al. 2014[40]	52	Albiglutide q.w.	Insulin *glargine*	Met ± SU	81.8	504/241
Russell-Jones et al. 2009[41]	26	Liraglutide q.w.	Insulin *glargine*	Met + SU	100	230/232
D'Alessio et al. 2015[42]	24	Liraglutide q.w.	Insulin *glargine*	Met ± SU	68.3	481/484
Gough et al. 2015[43]	52	Liraglutide q.w.	Insulin *glargine*	Met ± TZD	0	414/413
Araki et al. 2015[44]	26	Dulaglutide q.w.	Insulin *glargine*	BG[10] and/or SU	64.0	181/180
Giorgino et al. 2015[45]	78	Dulaglutide q.w.	Insulin *glargine*	Met + SU	100	273/272/262[11]
GLP-1 RAs vs. rapid-acting insulin (+ basal insulin)						
Diamant et al. 2014[46]	30	Exenatide b.i.d.	Insulin *lispro* t.i.d.	Met	0	315/312
Mathieu et al. 2014[47]	26	Liraglutide q.d.	Insulin *aspart* q.d.	Met	0	88/89
Rosenstock et al. 2014[48]	26	Albiglutide q.d.	Insulin *lispro* t.i.d.	Met, TZD, SU, PIO[12], AGI[13]	5.3	285/281

[1] Bis in die = twice a day.

[2] Metformin.

[3] BIA = Biphasic insulin *aspart*.

[4] Numbers are given for the study arms exenatide b.i.d./BIA 70/30 q.d./BIA 70/30 b.i.d.

[5] Met + SU or Met + TZD (thiazolidinedione) or SU + TZD or Met + SU + TZD.

[6] No precise numbers given.

[7] q.w. = once weekly.

[8] Biguanide derivate.

[9] Median.

[10] Patients were receiving metformin or buformin.

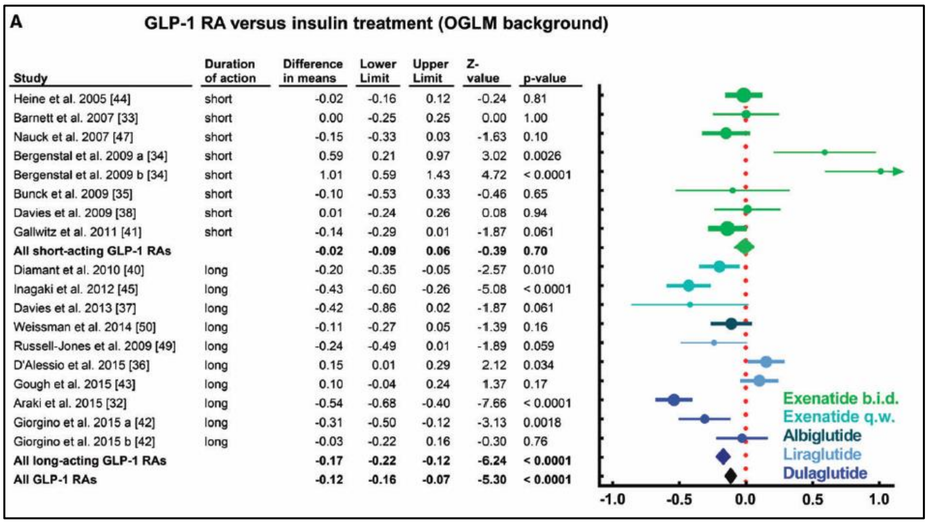
[11] Numbers are given for the study arms dulaglutide q.w. 1.5 mg/dulaglutide q.w. 0.75 mg/insulin *glargine*.

[12] Pioglitazone.

[13] α-glucosidase inhibitors.

Glycaemic control

Short-acting GLP-1 receptor agonists had a similar effect on HbA1c concentrations compared to insulin treatment (Δ; −0.02% [95% CI −.09 to .06, P = .70]), while long-acting GLP-1 RAs caused a significantly greater reduction than insulin treatment (Δ −.17% [95% CI −.22 to −.12, P < .001]). All GLP-1 RAs taken together caused a reduction greater than that with insulin treatment by Δ −.12% (95% CI −.16 to −.07, P < .0001).

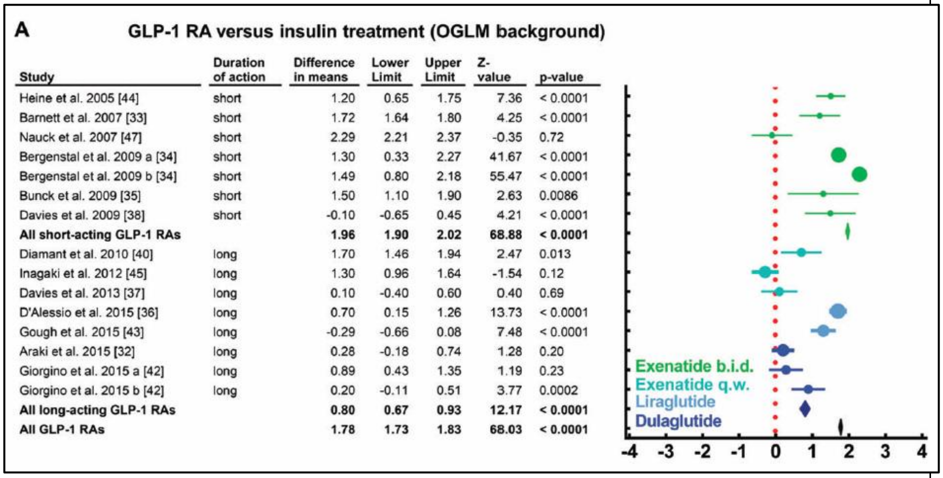


A GLP-1 RA versus insulin treatment (OGLM background)

Study	Duration of action	Difference in means	Lower Limit	Upper Limit	Z-value	p-value
Heine et al. 2005 [44]	short	-0.02	-0.16	0.12	-0.24	0.81
Barnett et al. 2007 [33]	short	0.00	-0.25	0.25	0.00	1.00
Nauck et al. 2007 [47]	short	-0.15	-0.33	0.03	-1.63	0.10
Bergenstal et al. 2009 a [34]	short	0.59	0.21	0.97	3.02	0.0026
Bergenstal et al. 2009 b [34]	short	1.01	0.59	1.43	4.72	< 0.0001
Bunck et al. 2009 [35]	short	-0.10	-0.53	0.33	-0.46	0.65
Davies et al. 2009 [38]	short	0.01	-0.24	0.26	0.08	0.94
Gallwitz et al. 2011 [41]	short	-0.14	-0.29	0.01	-1.87	0.061
All short-acting GLP-1 RAs		**-0.02**	**-0.09**	**0.06**	**-0.39**	**0.70**
Diamant et al. 2010 [40]	long	-0.20	-0.35	-0.05	-2.57	0.010
Inagaki et al. 2012 [45]	long	-0.43	-0.60	-0.26	-5.08	< 0.0001
Davies et al. 2013 [37]	long	-0.42	-0.86	0.02	-1.87	0.061
Weissman et al. 2014 [50]	long	-0.11	-0.27	0.05	-1.39	0.16
Russell-Jones et al. 2009 [49]	long	-0.24	-0.49	0.01	-1.89	0.059
D'Alessio et al. 2015 [36]	long	0.15	0.01	0.29	2.12	0.034
Gough et al. 2015 [43]	long	0.10	-0.04	0.24	1.37	0.17
Araki et al. 2015 [32]	long	-0.54	-0.68	-0.40	-7.66	< 0.0001
Giorgino et al. 2015 a [42]	long	-0.31	-0.50	-0.12	-3.13	0.0018
Giorgino et al. 2015 b [42]	long	-0.03	-0.22	0.16	-0.30	0.76
All long-acting GLP-1 RAs		**-0.17**	**-0.22**	**-0.12**	**-6.24**	**< 0.0001**
All GLP-1 RAs		**-0.12**	**-0.16**	**-0.07**	**-5.30**	**< 0.0001**

Meta-analysis (Forest plot) depicting the difference between GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) and insulin treatment regarding a change between baseline and study end in glycated haemoglobin

Basal insulin was superior to GLP-1 RAs in lowering fasting plasma glucose (Figure 2). The difference between short-acting GLP- 1 RAs and insulin treatment was greater than that comparing longacting compounds and insulin treatment (Δ 2.0 mmol/L [95% CI 1.9- 2.0, P < .001] and Δ 0.8 [95% CI .7-.9, P < .0001], respectively). A comparison of all GLP-1 RAs and insulin treatment resulted in a difference of Δ 1.8 mmol/L (95% CI 1.7-1.8, P < .0001).



A GLP-1 RA versus insulin treatment (OGLM background)

Study	Duration of action	Difference in means	Lower Limit	Upper Limit	Z-value	p-value
Heine et al. 2005 [44]	short	1.20	0.65	1.75	7.36	< 0.0001
Barnett et al. 2007 [33]	short	1.72	1.64	1.80	4.25	< 0.0001
Nauck et al. 2007 [47]	short	2.29	2.21	2.37	-0.35	0.72
Bergenstal et al. 2009 a [34]	short	1.30	0.33	2.27	41.67	< 0.0001
Bergenstal et al. 2009 b [34]	short	1.49	0.80	2.18	55.47	< 0.0001
Bunck et al. 2009 [35]	short	1.50	1.10	1.90	2.63	0.0086
Davies et al. 2009 [38]	short	-0.10	-0.65	0.45	4.21	< 0.0001
All short-acting GLP-1 RAs		**1.96**	**1.90**	**2.02**	**68.88**	**< 0.0001**
Diamant et al. 2010 [40]	long	1.70	1.46	1.94	2.47	0.013
Inagaki et al. 2012 [45]	long	1.30	0.96	1.64	-1.54	0.12
Davies et al. 2013 [37]	long	0.10	-0.40	0.60	0.40	0.69
D'Alessio et al. 2015 [36]	long	0.70	0.15	1.26	13.73	< 0.0001
Gough et al. 2015 [43]	long	-0.29	-0.66	0.08	7.48	< 0.0001
Araki et al. 2015 [32]	long	0.28	-0.18	0.74	1.28	0.20
Giorgino et al. 2015 a [42]	long	0.89	0.43	1.35	1.19	0.23
Giorgino et al. 2015 b [42]	long	0.20	-0.11	0.51	3.77	0.0002
All long-acting GLP-1 RAs		**0.80**	**0.67**	**0.93**	**12.17**	**< 0.0001**
All GLP-1 RAs		**1.78**	**1.73**	**1.83**	**68.03**	**< 0.0001**

Meta-analysis (Forest plot) depicting the difference between GLP-1 receptor agonist and insulin treatment regarding a change between baseline and study end in fasting plasma glucose.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results of the present meta-analysis indicate that GLP-1 RAs have a similar impact on the reduction of HbA1c values, when compared to treatment with simple insulin regimens such as “bedtime” basal insulin once daily or twice daily premixed insulin If anything, overall glycaemic control was slightly better with GLP-1 RAs than with insulin treatment (Figure 1). This was more obvious, in studies using long-acting GLP-1 RAs, while short-acting GLP-1 RAs lead to

	glycaemic control similar to that of insulin treatment. Glycaemic control was better with (particularly long-acting) GLP-1 RAs, although fasting plasma glucose was better controlled by insulin, especially in comparison to short-acting GLP-1 RAs. This may be considered to be expected, as (especially basal) insulin mainly addresses the control of fasting glucose concentrations. The apparent discrepancy between differences in HbA1c control (better with GLP-1 RA) and the control of fasting plasma glucose (better with insulin regimens) implies a more effective prevention of post-prandial glycaemic excursions with GLP-1 RAs, in line with mechanistic studies showing a reduction in meal-related glucose increments with GLP-1 RAs. Another finding of our present analysis is a small, but robust, reduction in LDL cholesterol with GLP-1 RAs, but not with insulin therapy, resulting in a statistically significant difference in favour of GLP-1 RAs.
Andersen SE et al., 2016 [5]. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis	1. Fragestellung The risk of hypoglycaemia may differ among sulphonylureas (SUs), but evidence from head-to-head comparisons is sparse. Performing a network meta-analysis to use indirect evidence from randomized controlled trials (RCTs), we compared the relative risk of hypoglycaemia with newer generation SUs when added to metformin.
	2. Methodik **Population**: patients with T2DM aged 18 or older, who had received metformin monotherapy ≥1000 mg for at least 4 weeks and required add-on therapy with another oral antihyperglycaemic agent due to inadequate control (HbA1C > 6.5% (47.5 mmol/mol)) **Intervention**: glimepiride, gliclazide, glibenclamide (glyburide), glipizide **Komparator**: placebo or an oral non-SU agent **Endpunkte**: overall hypoglycaemia of any severity, severe hypoglycaemia, mean change in HbA1C and change in body weight **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): inception until 8 January 2016 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): 27 RCTs (n = 16.260) **Qualitätsbewertung der Studien**: Jadad
	3. Ergebnisdarstellung Our primary network meta-analysis for hypoglycaemia was based on data from 27 studies. The inconsistency and notesplit models revealed no statistically significant inconsistency between direct and indirect evidence. The network meta-analyses were performed using a Bayesian Markov-chain Monte Carlo method

Jadad score was 4 out of 5, most often due to missing information about the randomization (15 trails) or blinding (12 trials). No definition of hypoglycaemia was mentioned in 1 out of 11 trials rated 5 out of 5 and in 2 out of 5 trials rated 4 out of 5 in Jadad. Nine trials provided no definition of severe hypoglycaemia, one of which rated 5 out of 5 and two of which rated 4 out of 5 in Jadad. Visual inspection of comparison-adjusted funnel plots did not suggest any small study effects or publication bias.

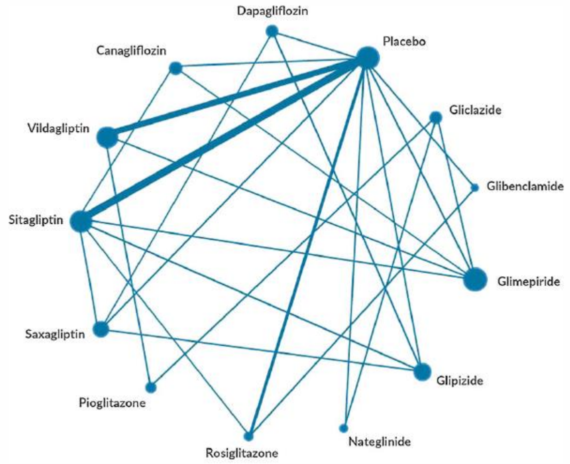
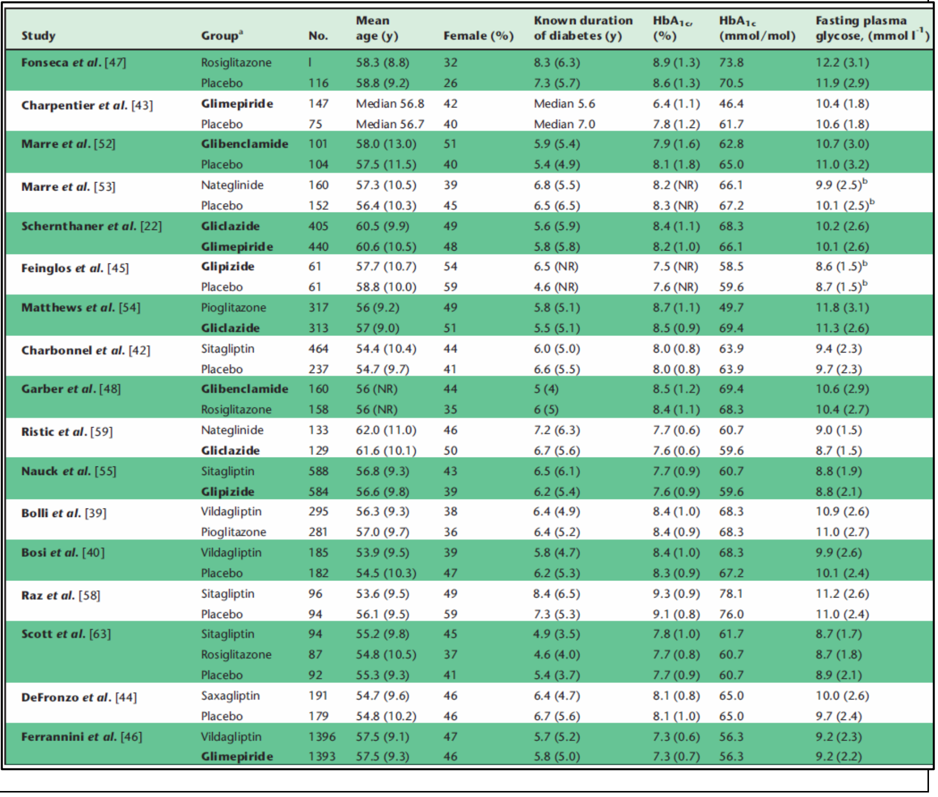
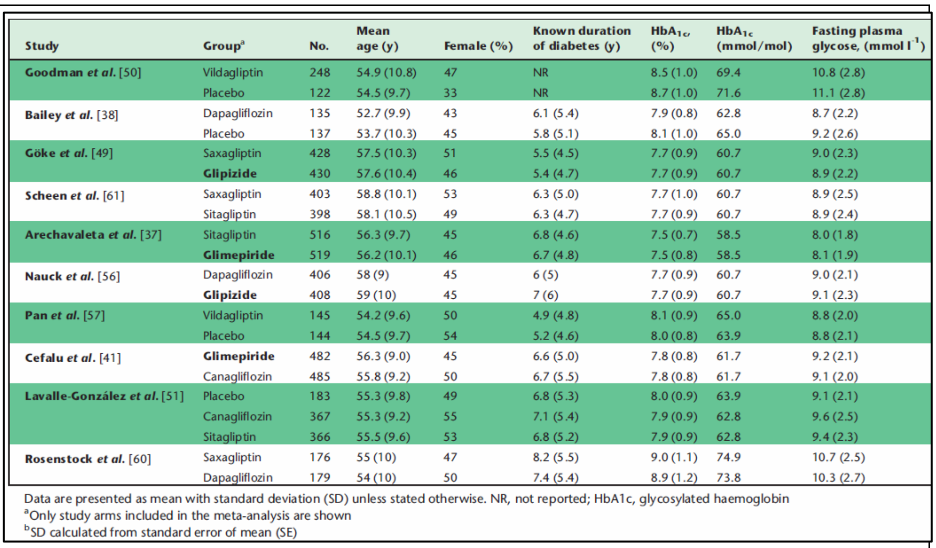


Figure 2

The evidence network of eligible comparisons for hypoglycaemia. The width of the lines is proportional to the number of trials comparing each pair of treatments, and the area of each node is proportional to the number of randomized participants (sample size)



Study	Group^a	No.	Mean age (y)	Female (%)	Known duration of diabetes (y)	HbA$_{1c}$, (%)	HbA$_{1c}$ (mmol/mol)	Fasting plasma glycose, (mmol l^{-1})
Fonseca *et al.* [47]	Rosiglitazone	I	58.3 (8.8)	32	8.3 (6.3)	8.9 (1.3)	73.8	12.2 (3.1)
	Placebo	116	58.8 (9.2)	26	7.3 (5.7)	8.6 (1.3)	70.5	11.9 (2.9)
Charpentier *et al.* [43]	**Glimepiride**	147	Median 56.8	42	Median 5.6	6.4 (1.1)	46.4	10.4 (1.8)
	Placebo	75	Median 56.7	40	Median 7.0	7.8 (1.2)	61.7	10.6 (1.8)
Marre *et al.* [52]	**Glibenclamide**	101	58.0 (13.0)	51	5.9 (5.4)	7.9 (1.6)	62.8	10.7 (3.0)
	Placebo	104	57.5 (11.5)	40	5.4 (4.9)	8.1 (1.8)	65.0	11.0 (3.2)
Marre *et al.* [53]	Nateglinide	160	57.3 (10.5)	39	6.8 (5.5)	8.2 (NR)	66.1	9.9 (2.5)^b
	Placebo	152	56.4 (10.3)	45	6.5 (6.5)	8.3 (NR)	67.2	10.1 (2.5)^b
Schernthaner *et al.* [22]	**Gliclazide**	405	60.5 (9.9)	49	5.6 (5.9)	8.4 (1.1)	68.3	10.2 (2.6)
	Glimepiride	440	60.6 (10.5)	48	5.8 (5.8)	8.2 (1.0)	66.1	10.1 (2.6)
Feinglos *et al.* [45]	**Glipizide**	61	57.7 (10.7)	54	6.5 (NR)	7.5 (NR)	58.5	8.6 (1.5)^b
	Placebo	61	58.8 (10.0)	59	4.6 (NR)	7.6 (NR)	59.6	8.7 (1.5)^b
Matthews *et al.* [54]	Pioglitazone	317	56 (9.2)	49	5.8 (5.1)	8.7 (1.1)	49.7	11.8 (3.1)
	Gliclazide	313	57 (9.0)	51	5.5 (5.1)	8.5 (0.9)	69.4	11.3 (2.6)
Charbonnel *et al.* [42]	Sitagliptin	464	54.4 (10.4)	44	6.0 (5.0)	8.0 (0.8)	63.9	9.4 (2.3)
	Placebo	237	54.7 (9.7)	41	6.6 (5.5)	8.0 (0.8)	63.9	9.7 (2.3)
Garber *et al.* [48]	**Glibenclamide**	160	56 (NR)	44	5 (4)	8.5 (1.2)	69.4	10.6 (2.9)
	Rosiglitazone	158	56 (NR)	35	6 (5)	8.4 (1.1)	68.3	10.4 (2.7)
Ristic *et al.* [59]	Nateglinide	133	62.0 (11.0)	46	7.2 (6.3)	7.7 (0.6)	60.7	9.0 (1.5)
	Gliclazide	129	61.6 (10.1)	50	6.7 (5.6)	7.6 (0.6)	59.6	8.7 (1.5)
Nauck *et al.* [55]	Sitagliptin	588	56.8 (9.3)	43	6.5 (6.1)	7.7 (0.9)	60.7	8.8 (1.9)
	Glipizide	584	56.6 (9.8)	39	6.2 (5.4)	7.6 (0.9)	59.6	8.8 (2.1)
Bolli *et al.* [39]	Vildagliptin	295	56.3 (9.3)	38	6.4 (4.9)	8.4 (1.0)	68.3	10.9 (2.6)
	Pioglitazone	281	57.0 (9.7)	36	6.4 (5.2)	8.4 (0.9)	68.3	11.0 (2.7)
Bosi *et al.* [40]	Vildagliptin	185	53.9 (9.5)	39	5.8 (4.7)	8.4 (1.0)	68.3	9.9 (2.6)
	Placebo	182	54.5 (10.3)	47	6.2 (5.3)	8.3 (0.9)	67.2	10.1 (2.4)
Raz *et al.* [58]	Sitagliptin	96	53.6 (9.5)	49	8.4 (6.5)	9.3 (0.9)	78.1	11.2 (2.6)
	Placebo	94	56.1 (9.5)	59	7.3 (5.3)	9.1 (0.8)	76.0	11.0 (2.4)
Scott *et al.* [63]	Sitagliptin	94	55.2 (9.8)	45	4.9 (3.5)	7.8 (1.0)	61.7	8.7 (1.7)
	Rosiglitazone	87	54.8 (10.5)	37	4.6 (4.0)	7.7 (0.8)	60.7	8.7 (1.8)
	Placebo	92	55.3 (9.3)	41	5.4 (3.7)	7.7 (0.9)	60.7	8.9 (2.1)
DeFronzo *et al.* [44]	Saxagliptin	191	54.7 (9.6)	46	6.4 (4.7)	8.1 (0.8)	65.0	10.0 (2.6)
	Placebo	179	54.8 (10.2)	46	6.7 (5.6)	8.1 (1.0)	65.0	9.7 (2.4)
Ferrannini *et al.* [46]	Vildagliptin	1396	57.5 (9.1)	47	5.7 (5.2)	7.3 (0.6)	56.3	9.2 (2.3)
	Glimepiride	1393	57.5 (9.3)	46	5.8 (5.0)	7.3 (0.7)	56.3	9.2 (2.2)



Study	Group[a]	No.	Mean age (y)	Female (%)	Known duration of diabetes (y)	HbA_{1c}, (%)	HbA_{1c} (mmol/mol)	Fasting plasma glycose, (mmol l^{-1})
Goodman *et al.* [50]	Vildagliptin	248	54.9 (10.8)	47	NR	8.5 (1.0)	69.4	10.8 (2.8)
	Placebo	122	54.5 (9.7)	33	NR	8.7 (1.0)	71.6	11.1 (2.8)
Bailey *et al.* [38]	Dapagliflozin	135	52.7 (9.9)	43	6.1 (5.4)	7.9 (0.8)	62.8	8.7 (2.2)
	Placebo	137	53.7 (10.3)	45	5.8 (5.1)	8.1 (1.0)	65.0	9.2 (2.6)
Göke *et al.* [49]	Saxagliptin	428	57.5 (10.3)	51	5.5 (4.5)	7.7 (0.9)	60.7	9.0 (2.3)
	Glipizide	430	57.6 (10.4)	46	5.4 (4.7)	7.7 (0.9)	60.7	8.9 (2.2)
Scheen *et al.* [61]	Saxagliptin	403	58.8 (10.1)	53	6.3 (5.0)	7.7 (1.0)	60.7	8.9 (2.5)
	Sitagliptin	398	58.1 (10.5)	49	6.3 (4.7)	7.7 (0.9)	60.7	8.9 (2.4)
Arechavaleta *et al.* [37]	Sitagliptin	516	56.3 (9.7)	45	6.8 (4.6)	7.5 (0.7)	58.5	8.0 (1.8)
	Glimepiride	519	56.2 (10.1)	46	6.7 (4.8)	7.5 (0.8)	58.5	8.1 (1.9)
Nauck *et al.* [56]	Dapagliflozin	406	58 (9)	45	6 (5)	7.7 (0.9)	60.7	9.0 (2.1)
	Glipizide	408	59 (10)	45	7 (6)	7.7 (0.9)	60.7	9.1 (2.3)
Pan *et al.* [57]	Vildagliptin	145	54.2 (9.6)	50	4.9 (4.8)	8.1 (0.9)	65.0	8.8 (2.0)
	Placebo	144	54.5 (9.7)	54	5.2 (4.6)	8.0 (0.8)	63.9	8.8 (2.1)
Cefalu *et al.* [41]	**Glimepiride**	482	56.3 (9.0)	45	6.6 (5.0)	7.8 (0.8)	61.7	9.2 (2.1)
	Canagliflozin	485	55.8 (9.2)	50	6.7 (5.5)	7.8 (0.8)	61.7	9.1 (2.0)
Lavalle-González *et al.* [51]	Placebo	183	55.3 (9.8)	49	6.8 (5.3)	8.0 (0.9)	63.9	9.1 (2.1)
	Canagliflozin	367	55.3 (9.2)	55	7.1 (5.4)	7.9 (0.9)	62.8	9.6 (2.5)
	Sitagliptin	366	55.5 (9.6)	53	6.8 (5.2)	7.9 (0.9)	62.8	9.4 (2.3)
Rosenstock *et al.* [60]	Saxagliptin	176	55 (10)	47	8.2 (5.5)	9.0 (1.1)	74.9	10.7 (2.5)
	Dapagliflozin	179	54 (10)	50	7.4 (5.4)	8.9 (1.2)	73.8	10.3 (2.7)

Data are presented as mean with standard deviation (SD) unless stated otherwise. NR, not reported; HbA1c, glycosylated haemoglobin

[a] Only study arms included in the meta-analysis are shown

[b] SD calculated from standard error of mean (SE)

comparative risk of hypoglycaemia of any severity with the four SUs + metformin.

Among the SUs, the risk of hypoglycaemia was lowest with gliclazide. Only the risk associated with glipizide, however, was statistically higher than the risk with gliclazide (OR 4.60, CrI: 1.04, 19.48).

comparative risk of hypoglycaemia when comparing all the individual oral anti-glycaemic agents using placebo as reference

A significantly higher risk of hypoglycaemia than with placebo was noted for nateglinide, glimepiride, glipizide, and glibenclamide, but not for gliclazide (OR 2.91, CrI: 0.87–9.93). Moreover, the risk with gliclazide was not statistically different from that of the other non-SU agents included in the present analysis with the exception of pioglitazone (OR 9.75, CrI: 2.40–42.38)

Severe hypoglycaemia (22 studies)

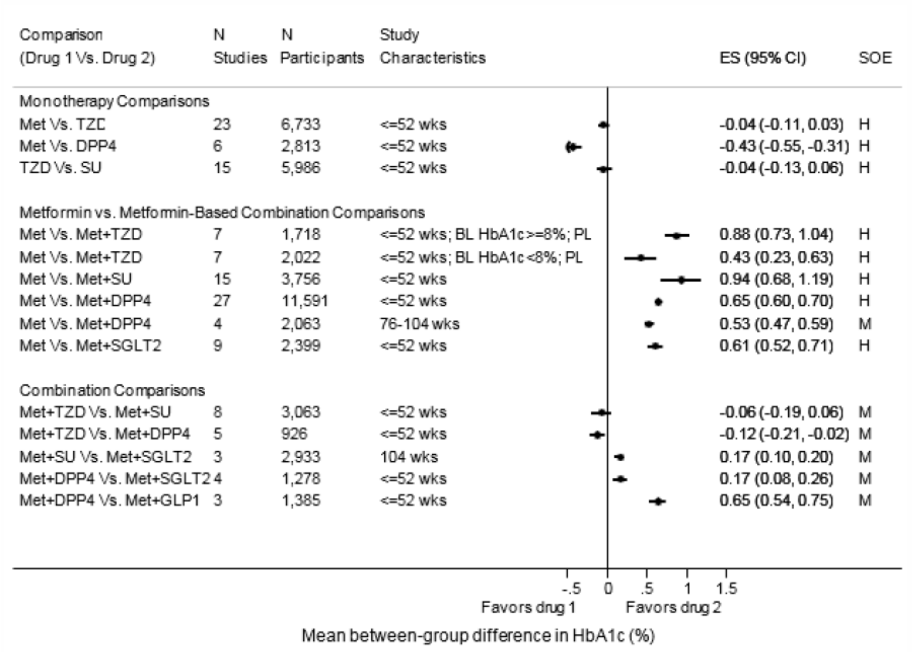
rare for all drug classes. Most trials reported zero events. Severe hypoglycaemia affected none of the patients enrolled for glibenclamide or gliclazide compared to 0–2.1% of the patients enrolled for glimepiride and 0–2.6% of the patients enrolled for glipizide.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In this systematic review, we examined the risk of hypoglycaemia associated with four SUs and eight non-SU antihyperglycaemic drugs by compiling direct and indirect evidence from 27 RCTs in patients with T2DM inadequately controlled by metformin monotherapy. Indicating that the risk of hypoglycaemia may differ among the SUs with gliclazide having the lowest of the four, our results are consistent with direct evidence from the only sufficiently powered head-to-head trial, the GUIDE study, which demonstrated fewer hypoglycaemic episodes with gliclazide than with glimepiride. Although our analysis suggests a relevant difference between the SU agents, the credibility

	intervals are wide, reflecting considerable clinical uncertainty. The risk of hypoglycaemia does not seem to pertain to SUs as a drug class as such. We conclude that when added tometformin, gliclazide confers the lowest risk of hypoglycaemia between the newer generation SU agents.
Bolen S et al., 2016 [7]. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update	1. Fragestellung This review updates the 2011 review on oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes. We are focusing on priority head-to-head drug class comparisons identified, a priori,as clinically relevant comparisons for which there are evidence gaps.
	2. Methodik **Population**: adults ages 18 or older with type 2 diabetes mellitus **Intervention und Komparator**: monotherapy (metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors, glucagon-like peptide-1 [GLP-1] agonists, and sodium glucose cotransporter-2 [SGLT-2] inhibitors) or metformin-based combination therapy (metformin plus one of these monotherapy drugs or insulin) comparisons **Endpunkte**: Hemoglobin A1c, weight, systolic blood pressure, heart rate. All-cause mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality, Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy, safety **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): April 2009 through April 2015. We updated the MEDLINE search to identify randomized controlled trials indexed through December 31, 2015 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): 216 Studies. Nicht nur RCTs, auch Beobachtungsstudien **Qualitätsbewertung der Studien**: Jadad criteria, GRADE
	3. Ergebnisdarstellung **Hemoglobin A1c (162 RCTs (reported in 189 articles))** We found that most diabetes medications as monotherapy (metformin, thiazolidinediones, and sulfonylureas) reduced HbA1c to a similar degree in the short term. Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy by about 0.4 percent Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, metformin plus SGLT-2 inhibitors, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than metformin monotherapy by about 1 percent. For the combination comparisons, metformin plus a GLP-1 receptor agonist reduced HbA1c more than metformin plus DPP-4 inhibitors by 0.65 percent.

Figure B. Pooled between-group differences in hemoglobin A1c and strength of evidence for monotherapy and metformin-based combination comparisons



Comparison (Drug 1 Vs. Drug 2)	N Studies	N Participants	Study Characteristics	ES (95% CI)	SOE
Monotherapy Comparisons					
Met Vs. TZD	23	6,733	<=52 wks	-0.04 (-0.11, 0.03)	H
Met Vs. DPP4	6	2,813	<=52 wks	-0.43 (-0.55, -0.31)	H
TZD Vs. SU	15	5,986	<=52 wks	-0.04 (-0.13, 0.06)	H
Metformin vs. Metformin-Based Combination Comparisons					
Met Vs. Met+TZD	7	1,718	<=52 wks; BL HbA1c>=8%; PL	0.88 (0.73, 1.04)	H
Met Vs. Met+TZD	7	2,022	<=52 wks; BL HbA1c<8%; PL	0.43 (0.23, 0.63)	H
Met Vs. Met+SU	15	3,756	<=52 wks	0.94 (0.68, 1.19)	H
Met Vs. Met+DPP4	27	11,591	<=52 wks	0.65 (0.60, 0.70)	H
Met Vs. Met+DPP4	4	2,063	76-104 wks	0.53 (0.47, 0.59)	M
Met Vs. Met+SGLT2	9	2,399	<=52 wks	0.61 (0.52, 0.71)	H
Combination Comparisons					
Met+TZD Vs. Met+SU	8	3,063	<=52 wks	-0.06 (-0.19, 0.06)	M
Met+TZD Vs. Met+DPP4	5	926	<=52 wks	-0.12 (-0.21, -0.02)	M
Met+SU Vs. Met+SGLT2	3	2,933	104 wks	0.17 (0.10, 0.20)	M
Met+DPP4 Vs. Met+SGLT2	4	1,278	<=52 wks	0.17 (0.08, 0.26)	M
Met+DPP4 Vs. Met+GLP1	3	1,385	<=52 wks	0.65 (0.54, 0.75)	M

BL = baseline; CI = confidence interval; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; ES = effect size (mean between-group difference in HbA1c); GLP1 = glucagon-like peptide-1 agonists; H = high; HbA1c = hemoglobin A1c; M = moderate; Met = metformin; PL = profile likelihood estimate; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; SOE = strength of evidence; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
The width of the horizontal lines represents the 95% confidence intervals for each pooled analysis. Drug 1 is the reference group.

All-Cause Mortality and Macrovascular and Microvascular Outcomes (118 studies (reported in 141 publications), 96 were RCTs and 21 were observational (mainly retrospective cohort) studies)

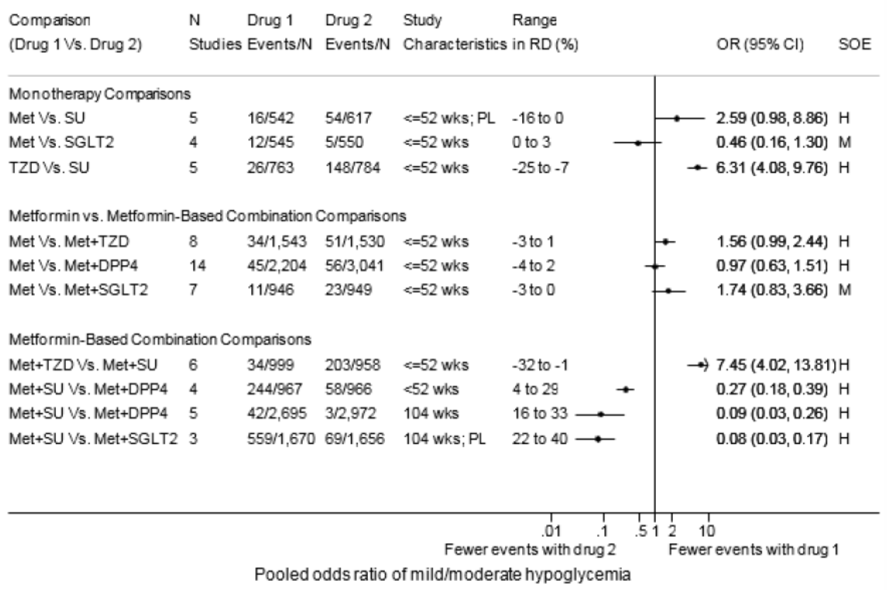
Only one comparison had moderate strength of evidence for any of these outcomes. The rest of the outcomes were rated as low strength of evidence or insufficient. We found moderate strength of evidence that sulfonylurea monotherapy was associated with a 50-percent to 70-percent higher relative risk (absolute risk difference, 0.1% to 2.9% in RCTs; number needed to treat, 20 to 1,000) of cardiovascular mortality compared with metformin monotherapy

Our findings on all cause-mortality and cardiovascular morbidity, drawn from the same RCTs plus additional observational studies, also favored metformin over sulfonylureas; however, the strength of evidence was low for these outcomes because of less consistency in results across studies.

Safety

Sulfonylureas alone and in combination with metformin had a higher risk of mild, moderate, or total hypoglycemia than any other monotherapies and metformin-based combinations for which we identified evidence.

Figure D. Pooled odds ratios of mild/moderate hypoglycemia and strength of evidence for monotherapy and metformin-based combination comparisons



Comparison (Drug 1 Vs. Drug 2)	N Studies	Drug 1 Events/N	Drug 2 Events/N	Study Characteristics	Range in RD (%)	OR (95% CI)	SOE
Monotherapy Comparisons							
Met Vs. SU	5	16/542	54/617	<=52 wks; PL	-16 to 0	2.59 (0.98, 8.86)	H
Met Vs. SGLT2	4	12/545	5/550	<=52 wks	0 to 3	0.46 (0.16, 1.30)	M
TZD Vs. SU	5	26/763	148/784	<=52 wks	-25 to -7	6.31 (4.08, 9.76)	H
Metformin vs. Metformin-Based Combination Comparisons							
Met Vs. Met+TZD	8	34/1,543	51/1,530	<=52 wks	-3 to 1	1.56 (0.99, 2.44)	H
Met Vs. Met+DPP4	14	45/2,204	56/3,041	<=52 wks	-4 to 2	0.97 (0.63, 1.51)	H
Met Vs. Met+SGLT2	7	11/946	23/949	<=52 wks	-3 to 0	1.74 (0.83, 3.66)	M
Metformin-Based Combination Comparisons							
Met+TZD Vs. Met+SU	6	34/999	203/958	<=52 wks	-32 to -1	7.45 (4.02, 13.81)	H
Met+SU Vs. Met+DPP4	4	244/967	58/966	<52 wks	4 to 29	0.27 (0.18, 0.39)	H
Met+SU Vs. Met+DPP4	5	42/2,695	3/2,972	104 wks	16 to 33	0.09 (0.03, 0.26)	H
Met+SU Vs. Met+SGLT2	3	559/1,670	69/1,656	104 wks; PL	22 to 40	0.08 (0.03, 0.17)	H

CI = confidence interval; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; H = high; M = moderate; Met = metformin; OR = odds ratio; PL = profile likelihood estimate; RD = absolute risk difference; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; SOE = strength of evidence; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinediones.
The width of the horizontal lines represents the 95% confidence intervals for each pooled analysis. Drug 1 is the reference group.

Metformin and GLP-1 receptor agonists were associated with more gastrointestinal side effects (typically nausea, vomiting, or diarrhea) than any other medications with sufficient studies for comparison, regardless of whether they were used as monotherapy or in combination

We found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure was 1.2 to 1.6 times as great with thiazolidinediones as with sulfonylureas (pooled OR, 1.6; 95% CI, 0.96 to 2.8; range in RD, 0% to 2%) or metformin (2 RCTs lasting less than a year with no events; 1 4-year RCT with an RD of 3%; and range in hazard ratio of 1.2 to 1.5 in 2 observational studies).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Combination therapy with metformin generally reduced HbA1c by 0.7 to 1 absolute percentage points compared with metformin monotherapy. While we found moderate strength of evidence that some combination comparisons were more effective than others, most between-group differences were small (<0.3 percentage points), with questionable clinical relevance. Only one combination comparison with moderate strength of evidence was favored by greater than 0.3 percentage points over any other combination comparison: the combination of metformin plus a GLP-1 receptor agonist reduced HbA1c more than metformin plus a DPP-4 inhibitor by 0.65 percentage points.

The “best” second-line therapy after metformin is still unclear. We evaluated non–metformin-based monotherapy comparisons in this report and demonstrated that the other monotherapies, with the

	exception of DPP-4 inhibitors, which are not as effective in reducing HbA1c as metformin, generally decrease HbA1c to a similar extent (and comparably to metformin). These other monotherapies' effects on body weight vary, as do their risks, such as congestive heart failure (increased risk for thiazolidinediones), hypoglycemia (highest risk with sulfonylureas, including for severe hypoglycemia for many comparisons), gastrointestinal side effects (nausea and vomiting with GLP-1 receptor agonists), and genital mycotic infections (increased risk for SGLT-2 inhibitors). Most importantly, we do not have conclusive evidence on the relative long-term effects of non–metformin-based monotherapy comparisons on all-cause mortality or cardiovascular outcomes, microvascular outcomes, and rare serious adverse events (e.g., pancreatitis risk with GLP-1 receptor agonists). The evidence supports metformin as a firstline therapy, given its beneficial effects on HbA1c, weight, cardiovascular mortality (vs. sulfonylureas), and relative safety profile. The comparative long-term benefits and harms of other diabetes medications remain unclear.
Lee C et al., 2016 [105]. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes – A network meta-analysis	1. Fragestellung To estimate and compare the effect of all triple therapy combinations that have been studied in clinical trials on glycaemic control as assessed by HbA1c and to examine the effect on weight changes and hypoglycaemia to further inform evidence based practice in the management of type 2 diabetes.
	2. Methodik **Population**: adults (aged P18 years) with type 2 diabetes **Intervention und Komparator**: at least one study arm involved triple therapy; at least two study arms were on different drug class combinations. Drug classes available for the treatment of type 2 diabetes include MET, SU, DPP-4, INS, glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1), sodium-glucose linked transporter protein 2 inhibitors (SGLT2), alpha glucosidase inhibitors (AGI), thiazolidinediones (TZD), and meglitinides (MEG). **Endpunkte**: change in HbA1c, change in body weight, and number of participants experienced at least mild hypoglycaemia during treatment period **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): to 8th April 2015 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): 40 RCTs (n = 15,182) **Qualitätsbewertung der Studien**: Jadad Scale
	3. Ergebnisdarstellung Relative rankings of the therapy combinations were estimated using the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA). SURCA is the cumulative probabilities of a treatment to achieve each of all possible ranks out of all competing treatments

The quality of studies was rated ‘‘good” in 93% of the trials

Four of the 40 trials included had three arms but two of the trials had two dual therapy arms, hence, 46 direct comparisons were available for comparison among nine therapy combinations (one dual (none/placebo added) and eight triple). Where available, the number of studies per direct comparison between therapy combination pairs ranged from 1 to 13. The triple therapies available for comparison comprised SU, DPP-4, GLP-1, SGLT2, INS, AGI, TZD or MEG added to existing dual therapy.

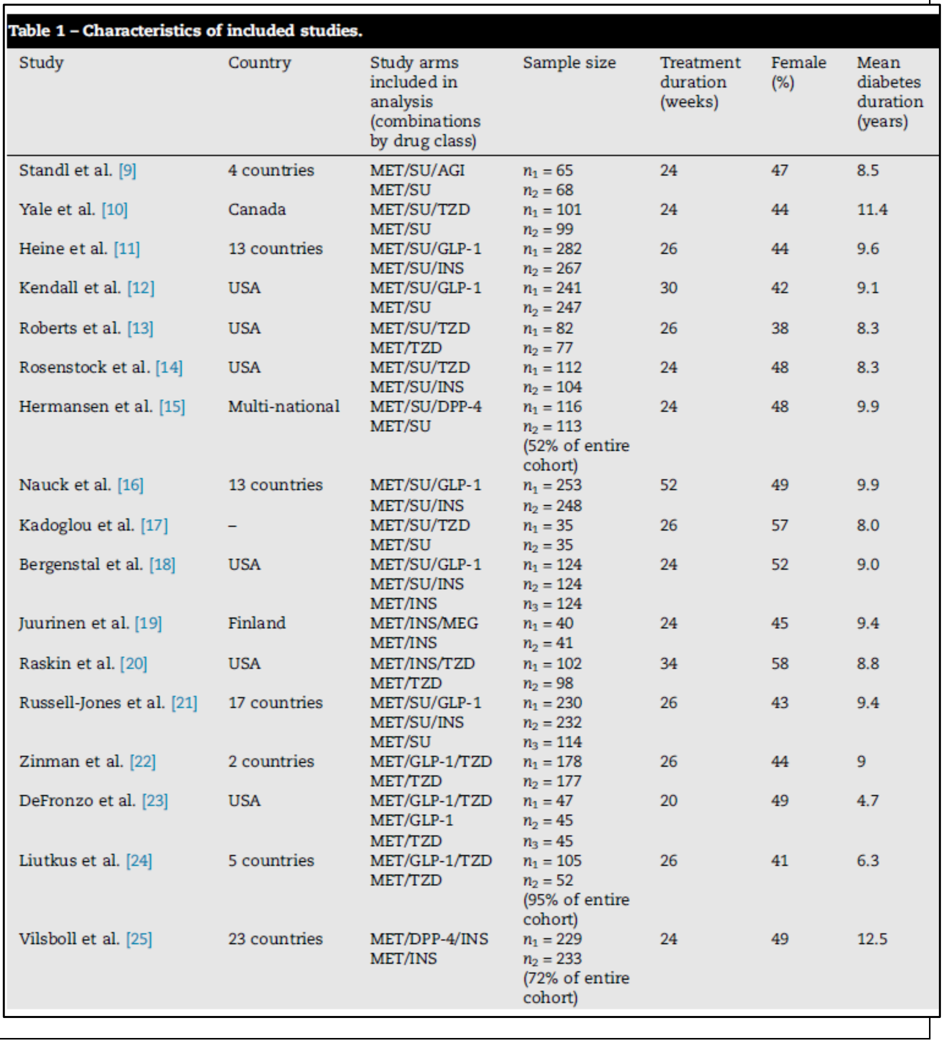
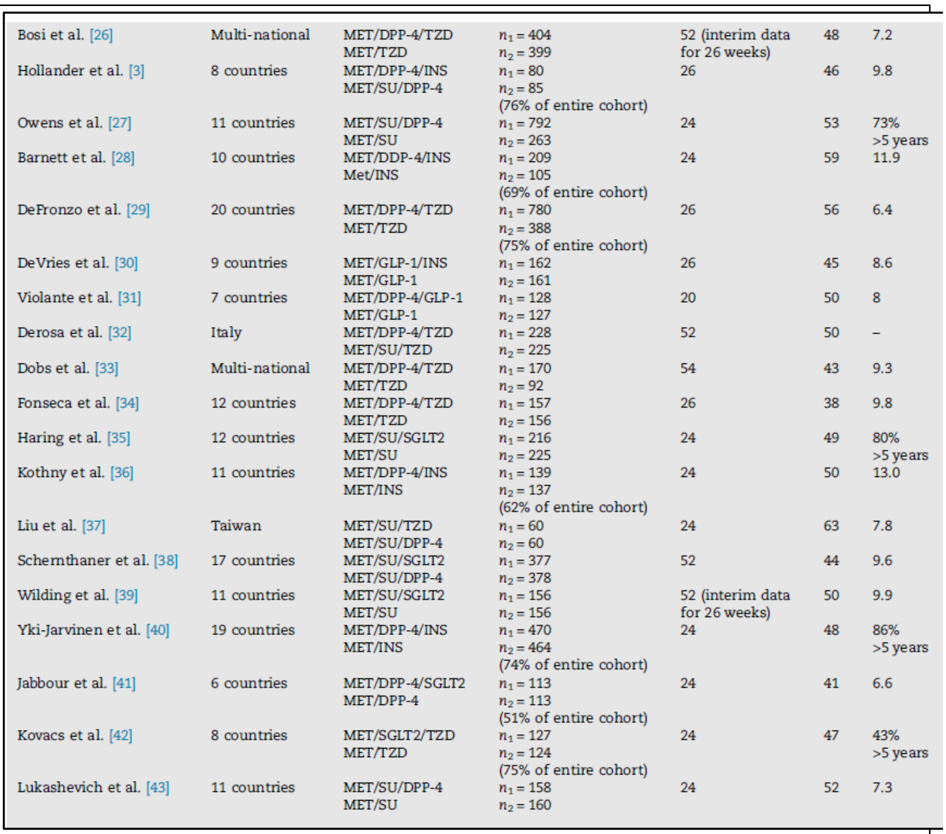
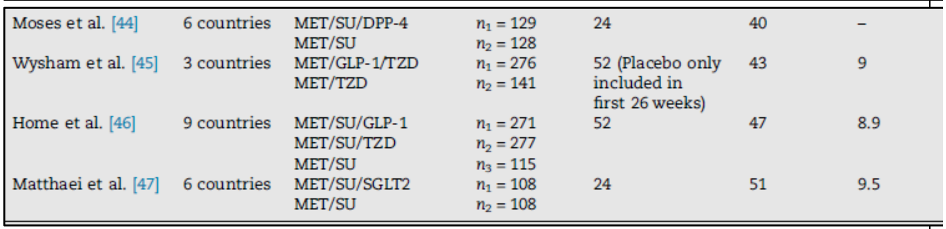


Table 1 – Characteristics of included studies.

Study	Country	Study arms included in analysis (combinations by drug class)	Sample size	Treatment duration (weeks)	Female (%)	Mean diabetes duration (years)
Standl et al. [9]	4 countries	MET/SU/AGI MET/SU	$n_1 = 65$ $n_2 = 68$	24	47	8.5
Yale et al. [10]	Canada	MET/SU/TZD MET/SU	$n_1 = 101$ $n_2 = 99$	24	44	11.4
Heine et al. [11]	13 countries	MET/SU/GLP-1 MET/SU/INS	$n_1 = 282$ $n_2 = 267$	26	44	9.6
Kendall et al. [12]	USA	MET/SU/GLP-1 MET/SU	$n_1 = 241$ $n_2 = 247$	30	42	9.1
Roberts et al. [13]	USA	MET/SU/TZD MET/TZD	$n_1 = 82$ $n_2 = 77$	26	38	8.3
Rosenstock et al. [14]	USA	MET/SU/TZD MET/SU/INS	$n_1 = 112$ $n_2 = 104$	24	48	8.3
Hermansen et al. [15]	Multi-national	MET/SU/DPP-4 MET/SU	$n_1 = 116$ $n_2 = 113$ (52% of entire cohort)	24	48	9.9
Nauck et al. [16]	13 countries	MET/SU/GLP-1 MET/SU/INS	$n_1 = 253$ $n_2 = 248$	52	49	9.9
Kadoglou et al. [17]	–	MET/SU/TZD MET/SU	$n_1 = 35$ $n_2 = 35$	26	57	8.0
Bergenstal et al. [18]	USA	MET/SU/GLP-1 MET/SU/INS MET/INS	$n_1 = 124$ $n_2 = 124$ $n_3 = 124$	24	52	9.0
Juurinen et al. [19]	Finland	MET/INS/MEG MET/INS	$n_1 = 40$ $n_2 = 41$	24	45	9.4
Raskin et al. [20]	USA	MET/INS/TZD MET/TZD	$n_1 = 102$ $n_2 = 98$	34	58	8.8
Russell-Jones et al. [21]	17 countries	MET/SU/GLP-1 MET/SU/INS MET/SU	$n_1 = 230$ $n_2 = 232$ $n_3 = 114$	26	43	9.4
Zinman et al. [22]	2 countries	MET/GLP-1/TZD MET/TZD	$n_1 = 178$ $n_2 = 177$	26	44	9
DeFronzo et al. [23]	USA	MET/GLP-1/TZD MET/GLP-1 MET/TZD	$n_1 = 47$ $n_2 = 45$ $n_3 = 45$	20	49	4.7
Liutkus et al. [24]	5 countries	MET/GLP-1/TZD MET/TZD	$n_1 = 105$ $n_2 = 52$ (95% of entire cohort)	26	41	6.3
Vilsboll et al. [25]	23 countries	MET/DPP-4/INS MET/INS	$n_1 = 229$ $n_2 = 233$ (72% of entire cohort)	24	49	12.5



Bosi et al. [26]	Multi-national	MET/DPP-4/TZD MET/TZD	$n_1 = 404$ $n_2 = 399$	52 (interim data for 26 weeks)	48	7.2
Hollander et al. [3]	8 countries	MET/DPP-4/INS MET/SU/DPP-4	$n_1 = 80$ $n_2 = 85$ (76% of entire cohort)	26	46	9.8
Owens et al. [27]	11 countries	MET/SU/DPP-4 MET/SU	$n_1 = 792$ $n_2 = 263$	24	53	73% >5 years
Barnett et al. [28]	10 countries	MET/DDP-4/INS Met/INS	$n_1 = 209$ $n_2 = 105$ (69% of entire cohort)	24	59	11.9
DeFronzo et al. [29]	20 countries	MET/DPP-4/TZD MET/TZD	$n_1 = 780$ $n_2 = 388$ (75% of entire cohort)	26	56	6.4
DeVries et al. [30]	9 countries	MET/GLP-1/INS MET/GLP-1	$n_1 = 162$ $n_2 = 161$	26	45	8.6
Violante et al. [31]	7 countries	MET/DPP-4/GLP-1 MET/GLP-1	$n_1 = 128$ $n_2 = 127$	20	50	8
Derosa et al. [32]	Italy	MET/DPP-4/TZD MET/SU/TZD	$n_1 = 228$ $n_2 = 225$	52	50	–
Dobs et al. [33]	Multi-national	MET/DPP-4/TZD MET/TZD	$n_1 = 170$ $n_2 = 92$	54	43	9.3
Fonseca et al. [34]	12 countries	MET/DPP-4/TZD MET/TZD	$n_1 = 157$ $n_2 = 156$	26	38	9.8
Haring et al. [35]	12 countries	MET/SU/SGLT2 MET/SU	$n_1 = 216$ $n_2 = 225$	24	49	80% >5 years
Kothny et al. [36]	11 countries	MET/DPP-4/INS MET/INS	$n_1 = 139$ $n_2 = 137$ (62% of entire cohort)	24	50	13.0
Liu et al. [37]	Taiwan	MET/SU/TZD MET/SU/DPP-4	$n_1 = 60$ $n_2 = 60$	24	63	7.8
Schernthaner et al. [38]	17 countries	MET/SU/SGLT2 MET/SU/DPP-4	$n_1 = 377$ $n_2 = 378$	52	44	9.6
Wilding et al. [39]	11 countries	MET/SU/SGLT2 MET/SU	$n_1 = 156$ $n_2 = 156$	52 (interim data for 26 weeks)	50	9.9
Yki-Jarvinen et al. [40]	19 countries	MET/DPP-4/INS MET/INS	$n_1 = 470$ $n_2 = 464$ (74% of entire cohort)	24	48	86% >5 years
Jabbour et al. [41]	6 countries	MET/DPP-4/SGLT2 MET/DPP-4	$n_1 = 113$ $n_2 = 113$ (51% of entire cohort)	24	41	6.6
Kovacs et al. [42]	8 countries	MET/SGLT2/TZD MET/TZD	$n_1 = 127$ $n_2 = 124$ (75% of entire cohort)	24	47	43% >5 years
Lukashevich et al. [43]	11 countries	MET/SU/DPP-4 MET/SU	$n_1 = 158$ $n_2 = 160$	24	52	7.3



Moses et al. [44]	6 countries	MET/SU/DPP-4 MET/SU	$n_1 = 129$ $n_2 = 128$	24	40	–
Wysham et al. [45]	3 countries	MET/GLP-1/TZD MET/TZD	$n_1 = 276$ $n_2 = 141$	52 (Placebo only included in first 26 weeks)	43	9
Home et al. [46]	9 countries	MET/SU/GLP-1 MET/SU/TZD MET/SU	$n_1 = 271$ $n_2 = 277$ $n_3 = 115$	52	47	8.9
Matthaei et al. [47]	6 countries	MET/SU/SGLT2 MET/SU	$n_1 = 108$ $n_2 = 108$	24	51	9.5

AGI = alpha glucosidase inhibitor; BMI = body mass index; DPP-4 = dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; FAS/ITT = full analysis set or intention-to-treat; FBG = fasting blood glucose; FPG = fasting plasma glucose; GLP-1 = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c = glycated haemoglobin; INS = insulin; MEG = meglitinide; MET = metformin; PP = per protocol; SGLT2 = sodium-glucose linked transporter protein 2 inhibitor; SU = sulphonylurea; TZD = thiazolidinedione.

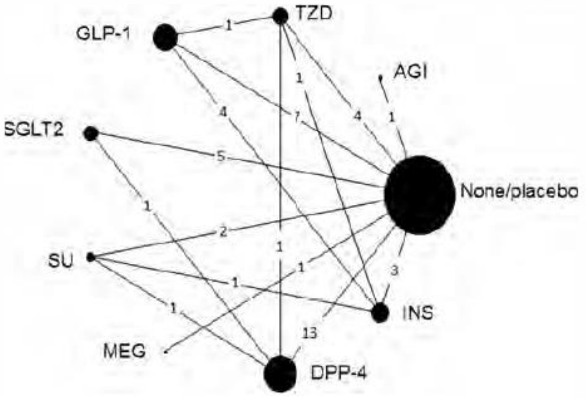


Fig. 1 – Network plot of available diabetes treatment combinations for studies with a treatment duration of 6–12 months (20–54 weeks). The number of studies available per direct comparison is provided in the network. The size of the node reflects the number of studies available for the therapy combination.

HbA1c

Compared with none/placebo added to dual therapy, the addition of a third therapy to existing dual therapy resulted in significant additional mean reductions in HbA1c, which ranged from -0.56% [95% confidence intervals: -0.70, -0.42] (-6.2 mmol/mol [-7.7, -4.6]) for DPP-4 to -0.94% [-1.18, 0.70] (-10.3 mmol/mol [-13.0, -7.7]) for TZD. Nonsignificant mean reductions in HbA1c were observed when AGI or MEG was added to dual therapy. When a third therapy was compared with other third therapies added to existing dual therapy, significant difference was observed between DPP-4 and GLP-1, INS, and TZD. TZD was ranked the most effective in the reduction of HbA1c (SUCRA = 89.6%). There was limited evidence to suggest inconsistency between studies (p = 0.80).

When study arms containing INS were excluded, 28 studies with 31 direct comparisons were available for seven therapy combinations (MEG was not studied in these trials). TZD remained the most effective in the reduction of HbA1c (SUCRA = 89.2%). Of note, however, the point estimate of the mean reduction in HbA1c for SU was 0.4% (4.4 mmol/mol) greater than that in the analysis of all studies (from -0.59% [-0.90, -0.28] (6.5 mmol/mol [-9.9, 3.1]) to -0.99% [-1.32,-0.66] (-10.9 [-14.5, -7.3])) and its relative ranking improved with SUCRA value increasing from 43.8% to 87.1%.

Body weight

Body weight was reported in 27 two-arm studies and 4 three arm studies (2 with two dual therapy arms), which resulted in 37 direct comparisons available for eight therapy combinations (data were not available for AGI). Compared with none/placebo added to dual therapy, a more favourable weight difference was observed for GLP-1 (-1.85 kg [-2.81, -0.89]) and SGLT-2 (-1.79 kg [-3.03, -0.55]). There was, however, evidence of inconsistency between direct and indirect evidence (p < 0.0001).

Hypoglycaemia

Twenty-seven studies reported the number of participants that experienced at least one episode of mild, or worse, hypoglycaemia during the treatment period, which resulted in 33 direct comparisons available for nine therapy combinations. Compared with none/placebo added to dual therapy, the odds of hypoglycaemia were higher for DPP-4 (1.95 [1.15, 3.29]), SGLT2 (2.27 [1.07, 4.82]), GLP-1 (2.61 [1.42, 4.79]), TZD (2.83 [1.22, 6.57]), and INS (5.94 [2.80, 12.60]). There was limited evidence of inconsistency between studies (p = 0.61).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In the present study we found an additional 0.56% (6.2 mmol/mol;

DPP-4) to 0.94% (10.3 mmol/ mol; TZD) HbA1c reduction for a third therapy added to an existing dual therapy.

Meng Q et al., 2016 [109].

Efficacy of canagliflozin combined with antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized control trials

1. Fragestellung

to evaluate the synergistic effect of canagliflozin 100-mg dose and 300-mg dose vs a placebo in combination with other antidiabetic medications in adult patients with type 2 diabetes on the key outcomes of glycemic control and weight regulation.

2. Methodik

Population: adults with type 2 diabetes

Intervention: canagliflozin combined with conventional antidiabetic drugs – canagliflozin monotherapy was excluded

Komparator: placebo combined with other antidiabetic drugs

Endpunkte: changes in HbA1c, fasting plasma glucose, and bodyweight between baseline and end of intervention

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): inception to January 2015

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool

3. Ergebnisdarstellung

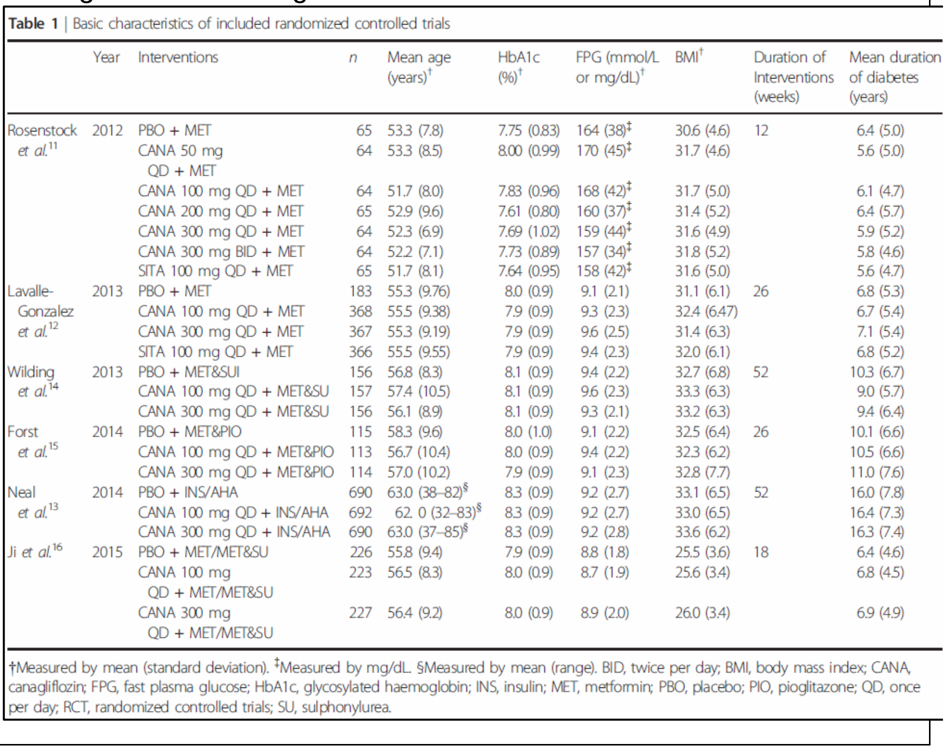
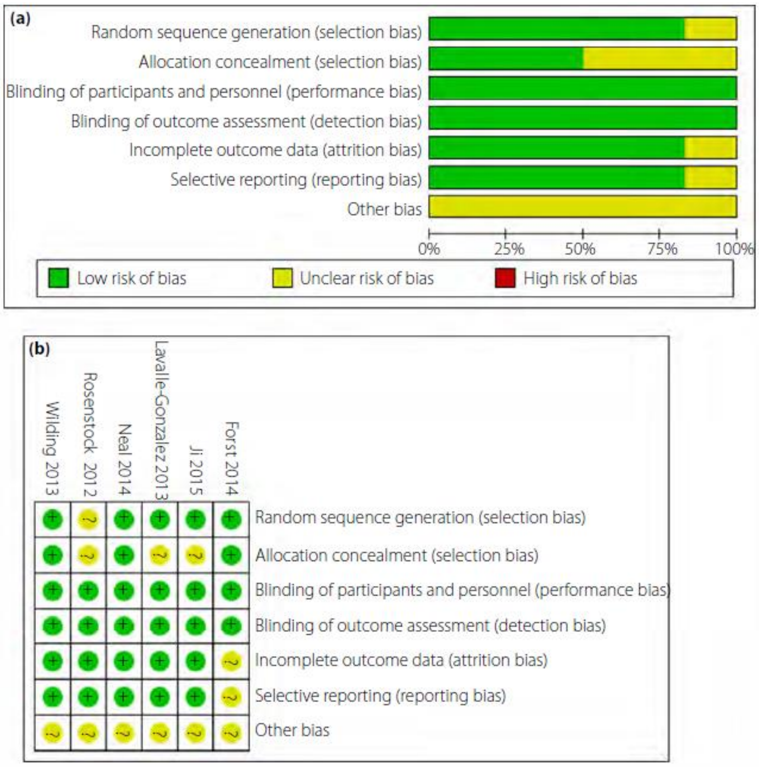


Table 1 | Basic characteristics of included randomized controlled trials

	Year	Interventions	*n*	Mean age (years)†	HbA1c (%)†	FPG (mmol/L or mg/dL)†	BMI†	Duration of Interventions (weeks)	Mean duration of diabetes (years)
Rosenstock *et al.*[11]	2012	PBO + MET	65	53.3 (7.8)	7.75 (0.83)	164 (38)‡	30.6 (4.6)	12	6.4 (5.0)
		CANA 50 mg QD + MET	64	53.3 (8.5)	8.00 (0.99)	170 (45)‡	31.7 (4.6)		5.6 (5.0)
		CANA 100 mg QD + MET	64	51.7 (8.0)	7.83 (0.96)	168 (42)‡	31.7 (5.0)		6.1 (4.7)
		CANA 200 mg QD + MET	65	52.9 (9.6)	7.61 (0.80)	160 (37)‡	31.4 (5.2)		6.4 (5.7)
		CANA 300 mg QD + MET	64	52.3 (6.9)	7.69 (1.02)	159 (44)‡	31.6 (4.9)		5.9 (5.2)
		CANA 300 mg BID + MET	64	52.2 (7.1)	7.73 (0.89)	157 (34)‡	31.8 (5.2)		5.8 (4.6)
		SITA 100 mg QD + MET	65	51.7 (8.1)	7.64 (0.95)	158 (42)‡	31.6 (5.0)		5.6 (4.7)
Lavalle-Gonzalez *et al.*[12]	2013	PBO + MET	183	55.3 (9.76)	8.0 (0.9)	9.1 (2.1)	31.1 (6.1)	26	6.8 (5.3)
		CANA 100 mg QD + MET	368	55.5 (9.38)	7.9 (0.9)	9.3 (2.3)	32.4 (6.47)		6.7 (5.4)
		CANA 300 mg QD + MET	367	55.3 (9.19)	7.9 (0.9)	9.6 (2.5)	31.4 (6.3)		7.1 (5.4)
		SITA 100 mg QD + MET	366	55.5 (9.55)	7.9 (0.9)	9.4 (2.3)	32.0 (6.1)		6.8 (5.2)
Wilding *et al.*[14]	2013	PBO + MET&SUI	156	56.8 (8.3)	8.1 (0.9)	9.4 (2.2)	32.7 (6.8)	52	10.3 (6.7)
		CANA 100 mg QD + MET&SU	157	57.4 (10.5)	8.1 (0.9)	9.6 (2.3)	33.3 (6.3)		9.0 (5.7)
		CANA 300 mg QD + MET&SU	156	56.1 (8.9)	8.1 (0.9)	9.3 (2.1)	33.2 (6.3)		9.4 (6.4)
Forst *et al.*[15]	2014	PBO + MET&PIO	115	58.3 (9.6)	8.0 (1.0)	9.1 (2.2)	32.5 (6.4)	26	10.1 (6.6)
		CANA 100 mg QD + MET&PIO	113	56.7 (10.4)	8.0 (0.9)	9.4 (2.2)	32.3 (6.2)		10.5 (6.6)
		CANA 300 mg QD + MET&PIO	114	57.0 (10.2)	7.9 (0.9)	9.1 (2.3)	32.8 (7.7)		11.0 (7.6)
Neal *et al.*[13]	2014	PBO + INS/AHA	690	63.0 (38–82)§	8.3 (0.9)	9.2 (2.7)	33.1 (6.5)	52	16.0 (7.8)
		CANA 100 mg QD + INS/AHA	692	62. 0 (32–83)§	8.3 (0.9)	9.2 (2.7)	33.0 (6.5)		16.4 (7.3)
		CANA 300 mg QD + INS/AHA	690	63.0 (37–85)§	8.3 (0.9)	9.2 (2.8)	33.6 (6.2)		16.3 (7.4)
Ji *et al.*[16]	2015	PBO + MET/MET&SU	226	55.8 (9.4)	7.9 (0.9)	8.8 (1.8)	25.5 (3.6)	18	6.4 (4.6)
		CANA 100 mg QD + MET/MET&SU	223	56.5 (8.3)	8.0 (0.9)	8.7 (1.9)	25.6 (3.4)		6.8 (4.5)
		CANA 300 mg QD + MET/MET&SU	227	56.4 (9.2)	8.0 (0.9)	8.9 (2.0)	26.0 (3.4)		6.9 (4.9)

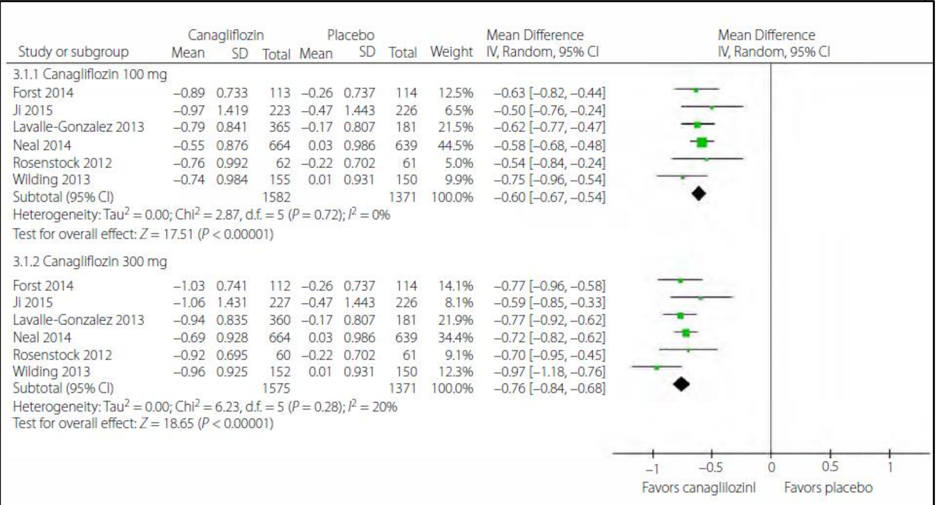
†Measured by mean (standard deviation). ‡Measured by mg/dL. §Measured by mean (range). BID, twice per day; BMI, body mass index; CANA, canagliflozin; FPG, fast plasma glucose; HbA1c, glycosylated haemoglobin; INS, insulin; MET, metformin; PBO, placebo; PIO, pioglitazone; QD, once per day; RCT, randomized controlled trials; SU, sulphonylurea.



Cochrane risk of bias. (a) Graph and (b) summary.

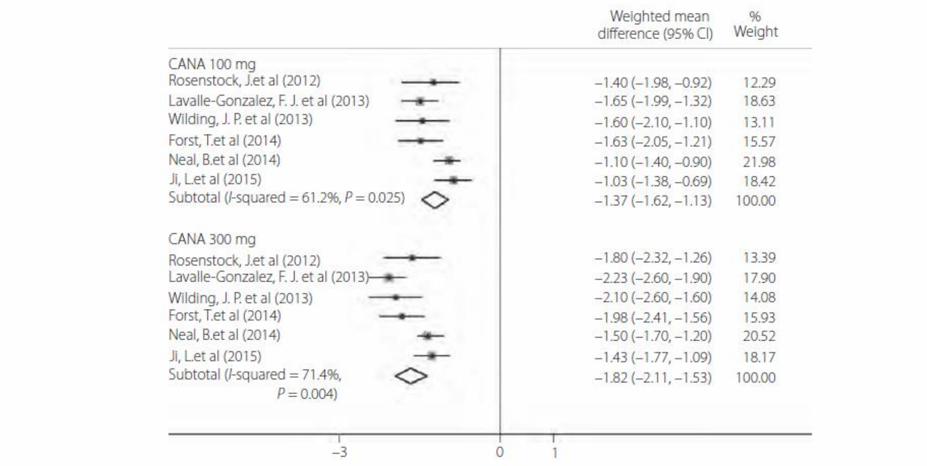
Glycemic control

Compared with the placebo, both treatment with canagliflozin 100 mg once daily and 300 mg once daily combined with other antidiabetic drugs improved glycemic control. Supplement of canagliflozin led to a greater mean reduction in HbA1c levels vs the placebo. In the 100-mg canagliflozin groups, the pooled HbA1c weighted mean difference (WMD) was -0.60% (95% CI -0.67 to -0.54%; I2 = 0%). Results were more significant for the 300-mg dose (WMD -0.76%; 95% CI -0.84 to -0.68%; I2 = 20%). All trials showed the decreases in FPG after the add-on of canagliflozin. The overall mean difference between the 100-mg canagliflozin groups and the control groups was -1.37 mmol/L (95% CI -1.62 to - 1.13 mmol/L; I2 = 61.2%), and the 300-mg groups -1.82 mmol/L (95% CI -2.11 to -1.53 mmol/L).



Study or subgroup	Canagliflozin Mean	Canagliflozin SD	Canagliflozin Total	Placebo Mean	Placebo SD	Placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
3.1.1 Canagliflozin 100 mg								
Forst 2014	−0.89	0.733	113	−0.26	0.737	114	12.5%	−0.63 [−0.82, −0.44]
Ji 2015	−0.97	1.419	223	−0.47	1.443	226	6.5%	−0.50 [−0.76, −0.24]
Lavalle-Gonzalez 2013	−0.79	0.841	365	−0.17	0.807	181	21.5%	−0.62 [−0.77, −0.47]
Neal 2014	−0.55	0.876	664	0.03	0.986	639	44.5%	−0.58 [−0.68, −0.48]
Rosenstock 2012	−0.76	0.992	62	−0.22	0.702	61	5.0%	−0.54 [−0.84, −0.24]
Wilding 2013	−0.74	0.984	155	0.01	0.931	150	9.9%	−0.75 [−0.96, −0.54]
Subtotal (95% CI)			1582			1371	100.0%	−0.60 [−0.67, −0.54]
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 2.87$, d.f. = 5 ($P = 0.72$); $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 17.51$ ($P < 0.00001$)								
3.1.2 Canagliflozin 300 mg								
Forst 2014	−1.03	0.741	112	−0.26	0.737	114	14.1%	−0.77 [−0.96, −0.58]
Ji 2015	−1.06	1.431	227	−0.47	1.443	226	8.1%	−0.59 [−0.85, −0.33]
Lavalle-Gonzalez 2013	−0.94	0.835	360	−0.17	0.807	181	21.9%	−0.77 [−0.92, −0.62]
Neal 2014	−0.69	0.928	664	0.03	0.986	639	34.4%	−0.72 [−0.82, −0.62]
Rosenstock 2012	−0.92	0.695	60	−0.22	0.702	61	9.1%	−0.70 [−0.95, −0.45]
Wilding 2013	−0.96	0.925	152	0.01	0.931	150	12.3%	−0.97 [−1.18, −0.76]
Subtotal (95% CI)			1575			1371	100.0%	−0.76 [−0.84, −0.68]
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 6.23$, d.f. = 5 ($P = 0.28$); $I^2 = 20\%$								
Test for overall effect: $Z = 18.65$ ($P < 0.00001$)								

Figure 3 | Forest plots of overall effect size of glycosylated hemoglobin and subgroup meta-analysis of different dose. CI, confidence interval; d.f., degrees of freedom; SD, standard deviation.



	Weighted mean difference (95% CI)	% Weight
CANA 100 mg		
Rosenstock, J.et al (2012)	−1.40 (−1.98, −0.92)	12.29
Lavalle-Gonzalez, F. J. et al (2013)	−1.65 (−1.99, −1.32)	18.63
Wilding, J. P. et al (2013)	−1.60 (−2.10, −1.10)	13.11
Forst, T.et al (2014)	−1.63 (−2.05, −1.21)	15.57
Neal, B.et al (2014)	−1.10 (−1.40, −0.90)	21.98
Ji, L.et al (2015)	−1.03 (−1.38, −0.69)	18.42
Subtotal (I-squared = 61.2%, $P = 0.025$)	−1.37 (−1.62, −1.13)	100.00
CANA 300 mg		
Rosenstock, J.et al (2012)	−1.80 (−2.32, −1.26)	13.39
Lavalle-Gonzalez, F. J. et al (2013)	−2.23 (−2.60, −1.90)	17.90
Wilding, J. P. et al (2013)	−2.10 (−2.60, −1.60)	14.08
Forst, T.et al (2014)	−1.98 (−2.41, −1.56)	15.93
Neal, B.et al (2014)	−1.50 (−1.70, −1.20)	20.52
Ji, L.et al (2015)	−1.43 (−1.77, −1.09)	18.17
Subtotal (I-squared = 71.4%, $P = 0.004$)	−1.82 (−2.11, −1.53)	100.00

Figure 4 | Forest plots of overall effect size of fasting plasma glucose and subgroup meta-analysis of different dose. CANA, canagliflozin; CI, confidence interval.

Bodyweight

All included trials reported the effect sizes of canagliflozin on bodyweight changes. The invention of canagliflozin was associated with a significant dose-related reduction in bodyweight that was consistent among both the 100-mg and the 300-mg canagliflozin groups

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Findings from our meta-analysis show a beneficial effect of using canagliflozin as an add-on drug to classical hypoglycemic agents. Both doses of 100 and 300 mg once per day canagliflozin are conducive to management of blood glucose and bodyweight, which are dose-dependent. The pooled analyses of data from phase 3 studies of canagliflozin showed significant differences in the effects of canagliflozin on HbA1c and bodyweight based on race or ethnicity.

The most commonly reported adverse events included genital tract infections, urinary tract infections) and adverse eventsrelated osmotic diuresis, which were transient, mild to moderate in intensity and led to

	few discontinuations.
Alanazi AS, 2015 [2]. Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	1. Fragestellung This systematic review and meta-analysis therefore attempts to evaluate the efficacy and safety of the combinational therapy with metformin and DPPIs by examining the data generated from the randomized controlled trials (RCTs) that examined the effectiveness of this combination against placebo-metformin controls in T2DM patients finding metformin therapy inadequate.
	2. Methodik **Population:** T2DM patients with inadequate control of disease with lifestyle changes and metformin therapy **Intervention:** lifestyle changes and metformin therapy **Komparator:** k.A. **Endpunkt:** HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), postpandrial glucose (PPG) levels, homeostatic model of assessment (HOMA)-IR (insulin resistance) and -beta (beta cell), proinsulin–insulin ratio (PI), and body weight changes **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** Januar 2000 bis September 2013 (syst. Recherche in u.a. Medline/Pubmed, EMBASE, SCOPUS, CINAHL) **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 19 (n= 12.180) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scale **Heterogenität:** A relatively higher level of heterogeneity was observed in many comparisons but not all and in many cases, there was no heterogeneity at all (I^2 ranged from 0% to 85%).
	3. Ergebnisdarstellung *The quality of the included studies was generally good with almost all studies scored 4/5 on Jadad scale. Sixteen studies also mentioned the accordance of their study protocols with the Helsinki Declaration of good practices.* ***<u>HbA1c</u>*** In comparison with PBO-MET, the DPPI-MET combinational therapy resulted in the percent HbA1c changes from baseline with a mean difference [95% CI] of -0.77 [-0.86, -0.69] in 3-month (P <0.00001), -0.67 [-0.76, -0.59] in 6- month (P <0.00001), -0.67 [-0.88, -0.47] in 1-year (P < 0.00001) and -0.36 [-0.53, -0.20] in 2-year trials (P < 0.0003). Heterogeneity as estimated by I^2 was 67% and 78% in 6-month and 1-year trials respectively (siehe Tabelle 2).

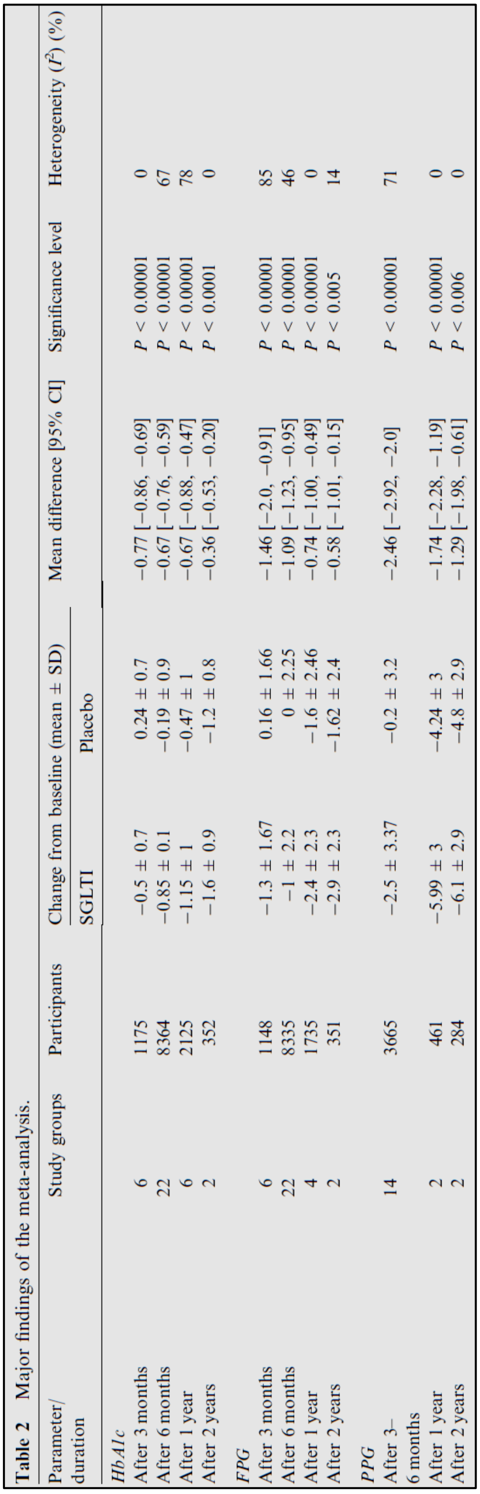


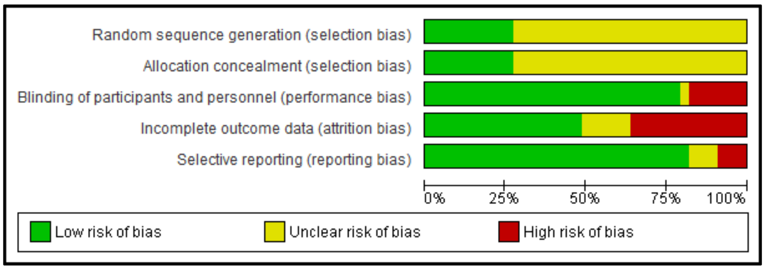
Table 2 Major findings of the meta-analysis.

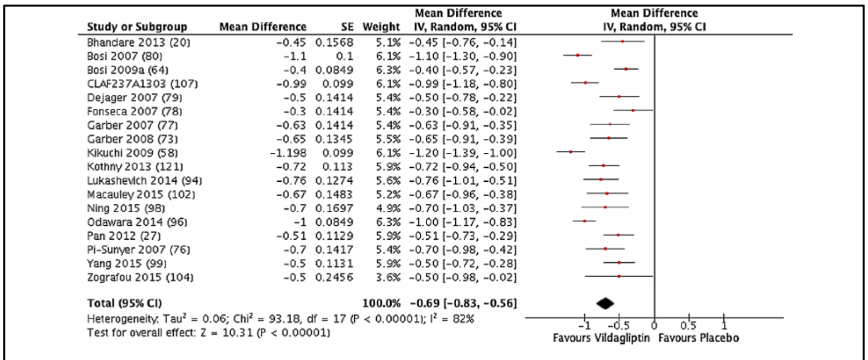
Parameter/ duration	Study groups	Participants	Change from baseline (mean ± SD)		Mean difference [95% CI]	Significance level	Heterogeneity (I^2) (%)
			SGLTI	Placebo			
HbA1c							
After 3 months	6	1175	−0.5 ± 0.7	0.24 ± 0.7	−0.77 [−0.86, −0.69]	$P < 0.00001$	0
After 6 months	22	8364	−0.85 ± 0.1	−0.19 ± 0.9	−0.67 [−0.76, −0.59]	$P < 0.00001$	67
After 1 year	6	2125	−1.15 ± 1	−0.47 ± 1	−0.67 [−0.88, −0.47]	$P < 0.00001$	78
After 2 years	2	352	−1.6 ± 0.9	−1.2 ± 0.8	−0.36 [−0.53, −0.20]	$P < 0.0001$	0
FPG							
After 3 months	6	1148	−1.3 ± 1.67	0.16 ± 1.66	−1.46 [−2.0, −0.91]	$P < 0.00001$	85
After 6 months	22	8335	−1 ± 2.2	0 ± 2.25	−1.09 [−1.23, −0.95]	$P < 0.00001$	46
After 1 year	4	1735	−2.4 ± 2.3	−1.6 ± 2.46	−0.74 [−1.00, −0.49]	$P < 0.00001$	0
After 2 years	2	351	−2.9 ± 2.3	−1.62 ± 2.4	−0.58 [−1.01, −0.15]	$P < 0.005$	14
PPG							
After 3–6 months	14	3665	−2.5 ± 3.37	−0.2 ± 3.2	−2.46 [−2.92, −2.0]	$P < 0.00001$	71
After 1 year	2	461	−5.99 ± 3	−4.24 ± 3	−1.74 [−2.28, −1.19]	$P < 0.00001$	0
After 2 years	2	284	−6.1 ± 2.9	−4.8 ± 2.9	−1.29 [−1.98, −0.61]	$P < 0.006$	0

Weighted mean difference [95% CI].

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This study finds a significant beneficial effect of the combinational therapy with DPPI and metformin for T2DM patients when compared to the placebo-metformin combination or only metformin. All major endpoints such as HbA1c, FPG, PPG, PI and HOMA (-beta and -IR) exhibited statistically significant improvements which in the majority of cases persisted up to 2 years.

	Reports of long-term effectiveness of DPPIs are less available as compared to 6-month and 1-year trials. Higher levels of statistical heterogeneity observed in many comparisons may also be considered as a limitation.
Bekiari E et al., 2015 [6]. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes	1. Fragestellung The objective of this systematic review and meta-analysis is to update the evidence about efficacy and safety of vildagliptin compared to placebo or any other antidiabetic agents, based on data from randomized controlled trials on adult patients with type 2 diabetes.
	2. Methodik **Population:** T2DM patients (follow-up at least 12 weeks) **Intervention:** Vildagliptin **Komparator:** Placebo or any active comparator **Endpunkt:** HbA1c % (P.E.); HbA1c < 7 %, body weight (S.E.); safety outcomes (z.B. hypoglycemia, death, cardiovascular death, heart failure and cardiovascular, and cerebrovascular events. **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis Juni 2015 (in MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Ovid and COCHRANE **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 69 RCTs (n=28,006) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane's Collaboration Risk of Bias Tool
	3. Ergebnisdarstellung 23 von 69 Studien rekrutierten Drug-Naive Patienten → *Ergebnisdarstellung nur für relevante Patientenpopulation*  **Supplementary Fig 1** Risk of bias graph. Risk of Bias Summery (**siehe Anhang 1**) ***<u>HbA1c</u>*** *Vildagliptin vs. Placebo*



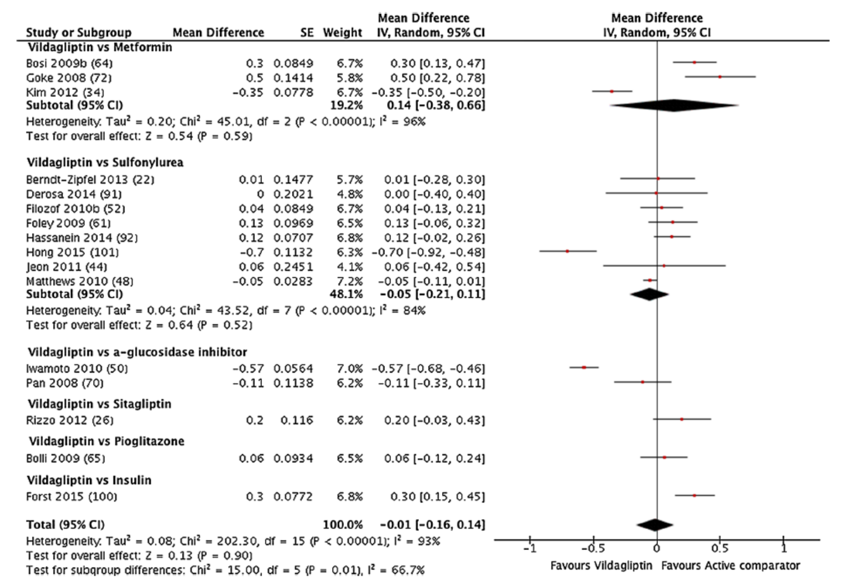
Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Bhandare 2013 (20)	-0.45	0.1568	5.1%	-0.45 [-0.76, -0.14]
Bosi 2007 (80)	-1.1	0.1	6.1%	-1.10 [-1.30, -0.90]
Bosi 2009a (64)	-0.4	0.0849	6.3%	-0.40 [-0.57, -0.23]
CLAF237A1303 (107)	-0.99	0.099	6.1%	-0.99 [-1.18, -0.80]
Dejager 2007 (79)	-0.5	0.1414	5.4%	-0.50 [-0.78, -0.22]
Fonseca 2007 (78)	-0.3	0.1414	5.4%	-0.30 [-0.58, -0.02]
Garber 2007 (77)	-0.63	0.1414	5.4%	-0.63 [-0.91, -0.35]
Garber 2008 (73)	-0.65	0.1345	5.5%	-0.65 [-0.91, -0.39]
Kikuchi 2009 (58)	-1.198	0.099	6.1%	-1.20 [-1.39, -1.00]
Kothny 2013 (121)	-0.72	0.113	5.9%	-0.72 [-0.94, -0.50]
Lukashevich 2014 (94)	-0.76	0.1274	5.6%	-0.76 [-1.01, -0.51]
Macauley 2015 (102)	-0.67	0.1483	5.2%	-0.67 [-0.96, -0.38]
Ning 2015 (98)	-0.7	0.1697	4.9%	-0.70 [-1.03, -0.37]
Odawara 2014 (96)	-1	0.0849	6.3%	-1.00 [-1.17, -0.83]
Pan 2012 (27)	-0.51	0.1129	5.9%	-0.51 [-0.73, -0.29]
Pi-Sunyer 2007 (76)	-0.7	0.1417	5.4%	-0.70 [-0.98, -0.42]
Yang 2015 (99)	-0.5	0.1131	5.9%	-0.50 [-0.72, -0.28]
Zografou 2015 (104)	-0.5	0.2456	3.6%	-0.50 [-0.98, -0.02]
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.69 [-0.83, -0.56]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.06$; $Chi^2 = 93.18$, df = 17 ($P < 0.00001$); $I^2 = 82\%$

Test for overall effect: Z = 10.31 ($P < 0.00001$)

Fig. 2 Weighted mean difference in change from baseline in HbA_{1c} (%): Vildagliptin versus placebo. Results are from inverse variance random-effects meta-analysis

Vildagliptin vs. Active Comparator



Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Vildagliptin vs Metformin				
Bosi 2009b (64)	0.3	0.0849	6.7%	0.30 [0.13, 0.47]
Goke 2008 (72)	0.5	0.1414	5.8%	0.50 [0.22, 0.78]
Kim 2012 (34)	-0.35	0.0778	6.7%	-0.35 [-0.50, -0.20]
Subtotal (95% CI)			**19.2%**	**0.14 [-0.38, 0.66]**
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.20$; $Chi^2 = 45.01$, df = 2 ($P < 0.00001$); $I^2 = 96\%$				
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)				
Vildagliptin vs Sulfonylurea				
Berndt-Zipfel 2013 (22)	0.01	0.1477	5.7%	0.01 [-0.28, 0.30]
Derosa 2014 (91)	0	0.2021	4.8%	0.00 [-0.40, 0.40]
Filozof 2010b (52)	0.04	0.0849	6.7%	0.04 [-0.13, 0.21]
Foley 2009 (61)	0.13	0.0969	6.5%	0.13 [-0.06, 0.32]
Hassanein 2014 (92)	0.12	0.0707	6.8%	0.12 [-0.02, 0.26]
Hong 2015 (101)	-0.7	0.1132	6.3%	-0.70 [-0.92, -0.48]
Jeon 2011 (44)	0.06	0.2451	4.1%	0.06 [-0.42, 0.54]
Matthews 2010 (48)	-0.05	0.0283	7.2%	-0.05 [-0.11, 0.01]
Subtotal (95% CI)			**48.1%**	**-0.05 [-0.21, 0.11]**
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.04$; $Chi^2 = 43.52$, df = 7 ($P < 0.00001$); $I^2 = 84\%$				
Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)				
Vildagliptin vs a-glucosidase inhibitor				
Iwamoto 2010 (50)	-0.57	0.0564	7.0%	-0.57 [-0.68, -0.46]
Pan 2008 (70)	-0.11	0.1138	6.2%	-0.11 [-0.33, 0.11]
Vildagliptin vs Sitagliptin				
Rizzo 2012 (26)	0.2	0.116	6.2%	0.20 [-0.03, 0.43]
Vildagliptin vs Pioglitazone				
Bolli 2009 (65)	0.06	0.0934	6.5%	0.06 [-0.12, 0.24]
Vildagliptin vs Insulin				
Forst 2015 (100)	0.3	0.0772	6.8%	0.30 [0.15, 0.45]
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.01 [-0.16, 0.14]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.08$; $Chi^2 = 202.30$, df = 15 ($P < 0.00001$); $I^2 = 93\%$

Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.90)

Test for subgroup differences: $Chi^2 = 15.00$, df = 5 (P = 0.01), $I^2 = 66.7\%$

Fig. 3 Weighted mean difference in change from baseline in HbA_{1c} (%): Vildagliptin versus active comparators. Results are from inverse variance random-effects meta-analysis

Results were verified in a sensitivity analysis, utilising results from three placebocontrolled trials at low risk of bias (WMD -0.83 %; 95 % CI -1.04 to -0.62 %; I2 = 61 %) [96, 98, 121]

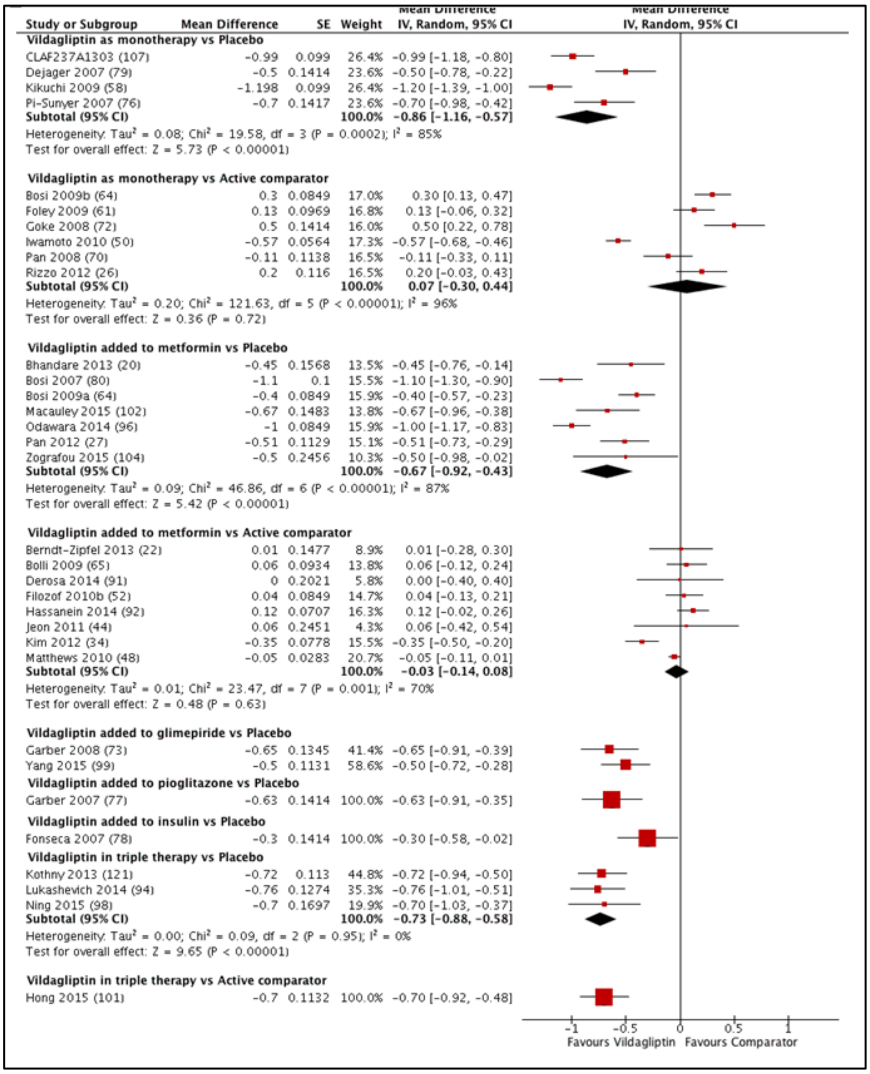
Hinweis: davon 2 Studien in der asiatischen/japanischen Population

96. M. Odawara, I. Hamada, M. Suzuki, Efficacy and safety of vildagliptin as add-on to metformin in japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Ther 5(1), 169–181 (2014)

98 G. Ning, W. Wang, L. Li, J. Ma, X. Lv, M. Yang, W. Wang, M. Woloschak, V. Lukashevich, W. Kothny, Vildagliptin as add-on therapy to insulin improves glycemic control without increasing risk of hypoglycemia in Asian, predominantly Chinese, patients with type 2 diabetes mellitus. J. Diabetes (2015).

121 W. Kothny, J. Foley, P. Kozlovski, Q. Shao, B. Gallwitz, V. Lukashevich, Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes. Metab. 15(3), 252–257 (2013)

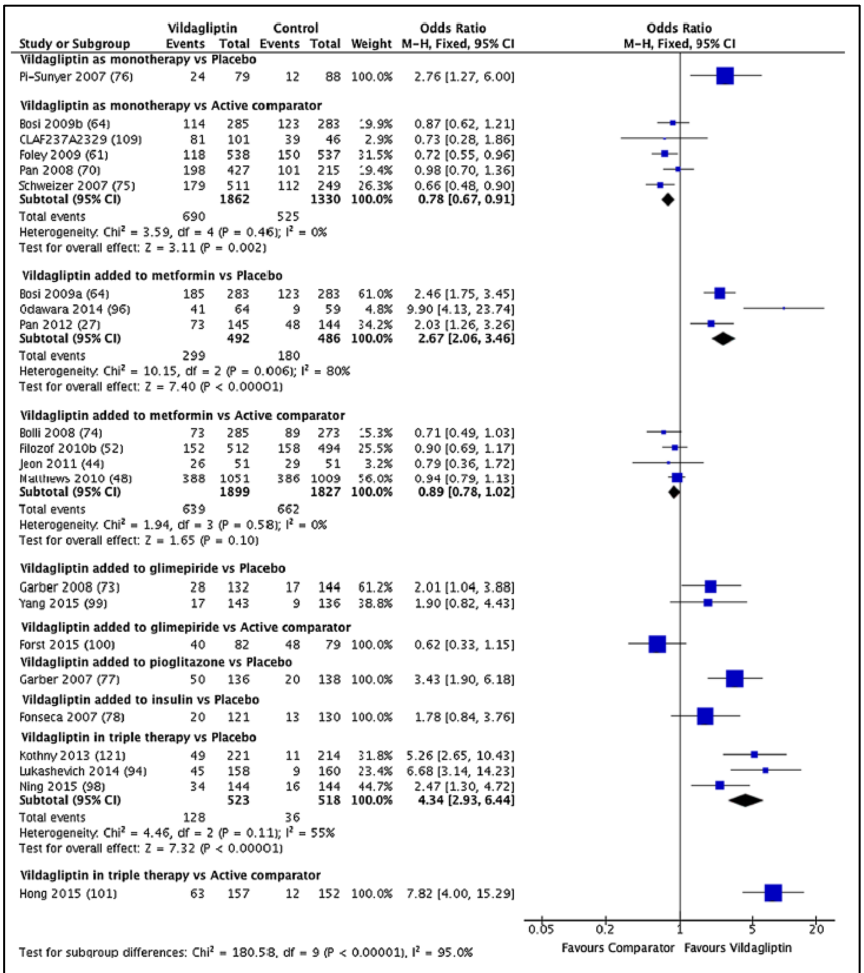
Vildagliptin als Monotherapie oder als Add-on Threapie



Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Vildagliptin as monotherapy vs Placebo				
CLAF237A1303 (107)	-0.99	0.099	26.4%	-0.99 [-1.18, -0.80]
Dejager 2007 (79)	-0.5	0.1414	23.6%	-0.50 [-0.78, -0.22]
Kikuchi 2009 (58)	-1.198	0.099	26.4%	-1.20 [-1.39, -1.00]
Pi-Sunyer 2007 (76)	-0.7	0.1417	23.6%	-0.70 [-0.98, -0.42]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**-0.86 [-1.16, -0.57]**
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 19.58, df = 3 (P = 0.0002); I² = 85%				
Test for overall effect: Z = 5.73 (P < 0.00001)				
Vildagliptin as monotherapy vs Active comparator				
Bosi 2009b (64)	0.3	0.0849	17.0%	0.30 [0.13, 0.47]
Foley 2009 (61)	0.13	0.0969	16.8%	0.13 [-0.06, 0.32]
Goke 2008 (72)	0.5	0.1414	16.0%	0.50 [0.22, 0.78]
Iwamoto 2010 (50)	-0.57	0.0564	17.3%	-0.57 [-0.68, -0.46]
Pan 2008 (70)	-0.11	0.1138	16.5%	-0.11 [-0.33, 0.11]
Rizzo 2012 (26)	0.2	0.116	16.5%	0.20 [-0.03, 0.43]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.07 [-0.30, 0.44]**
Heterogeneity: Tau² = 0.20; Chi² = 121.63, df = 5 (P < 0.00001); I² = 96%				
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)				
Vildagliptin added to metformin vs Placebo				
Bhandare 2013 (20)	-0.45	0.1568	13.5%	-0.45 [-0.76, -0.14]
Bosi 2007 (80)	-1.1	0.1	15.5%	-1.10 [-1.30, -0.90]
Bosi 2009a (64)	-0.4	0.0849	15.9%	-0.40 [-0.57, -0.23]
Macauley 2015 (102)	-0.67	0.1483	13.8%	-0.67 [-0.96, -0.38]
Odawara 2014 (96)	-1	0.0849	15.9%	-1.00 [-1.17, -0.83]
Pan 2012 (27)	-0.51	0.1129	15.1%	-0.51 [-0.73, -0.29]
Zografou 2015 (104)	-0.5	0.2456	10.3%	-0.50 [-0.98, -0.02]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**-0.67 [-0.92, -0.43]**
Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 46.86, df = 6 (P < 0.00001); I² = 87%				
Test for overall effect: Z = 5.42 (P < 0.00001)				
Vildagliptin added to metformin vs Active comparator				
Berndt-Zipfel 2013 (22)	0.01	0.1477	8.9%	0.01 [-0.28, 0.30]
Bolli 2009 (65)	0.06	0.0934	13.8%	0.06 [-0.12, 0.24]
Derosa 2014 (91)	0	0.2021	5.8%	0.00 [-0.40, 0.40]
Filozof 2010b (52)	0.04	0.0849	14.7%	0.04 [-0.13, 0.21]
Hassanein 2014 (92)	0.12	0.0707	16.3%	0.12 [-0.02, 0.26]
Jeon 2011 (44)	0.06	0.2451	4.3%	0.06 [-0.42, 0.54]
Kim 2012 (34)	-0.35	0.0778	15.5%	-0.35 [-0.50, -0.20]
Matthews 2010 (48)	-0.05	0.0283	20.7%	-0.05 [-0.11, 0.01]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**-0.03 [-0.14, 0.08]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 23.47, df = 7 (P = 0.001); I² = 70%				
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)				
Vildagliptin added to glimepiride vs Placebo				
Garber 2008 (73)	-0.65	0.1345	41.4%	-0.65 [-0.91, -0.39]
Yang 2015 (99)	-0.5	0.1131	58.6%	-0.50 [-0.72, -0.28]
Vildagliptin added to pioglitazone vs Placebo				
Garber 2007 (77)	-0.63	0.1414	100.0%	-0.63 [-0.91, -0.35]
Vildagliptin added to insulin vs Placebo				
Fonseca 2007 (78)	-0.3	0.1414	100.0%	-0.30 [-0.58, -0.02]
Vildagliptin in triple therapy vs Placebo				
Kothny 2013 (121)	-0.72	0.113	44.8%	-0.72 [-0.94, -0.50]
Lukashevich 2014 (94)	-0.76	0.1274	35.3%	-0.76 [-1.01, -0.51]
Ning 2015 (98)	-0.7	0.1697	19.9%	-0.70 [-1.03, -0.37]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**-0.73 [-0.88, -0.58]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.09, df = 2 (P = 0.95); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 9.65 (P < 0.00001)				
Vildagliptin in triple therapy vs Active comparator				
Hong 2015 (101)	-0.7	0.1132	100.0%	-0.70 [-0.92, -0.48]

<u>HbA1c<7 %</u>

Vildagliptin als Monotherapie oder als Add-on Threapie



Study or Subgroup	Vildagliptin Events	Vildagliptin Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Vildagliptin as monotherapy vs Placebo						
Pi-Sunyer 2007 (76)	24	79	12	88	100.0%	2.76 [1.27, 6.00]
Vildagliptin as monotherapy vs Active comparator						
Bosi 2009b (64)	114	285	123	283	19.9%	0.87 [0.62, 1.21]
CLAF237A2329 (109)	81	101	39	46	2.9%	0.73 [0.28, 1.86]
Foley 2009 (61)	118	538	150	537	31.5%	0.72 [0.55, 0.96]
Pan 2008 (70)	198	427	101	215	19.4%	0.98 [0.70, 1.36]
Schweizer 2007 (75)	179	511	112	249	26.3%	0.66 [0.48, 0.90]
Subtotal (95% CI)		**1862**		**1330**	**100.0%**	**0.78 [0.67, 0.91]**
Total events	690		525			
Heterogeneity: Chi² = 3.59, df = 4 (P = 0.46); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.11 (P = 0.002)						
Vildagliptin added to metformin vs Placebo						
Bosi 2009a (64)	185	283	123	283	61.0%	2.46 [1.75, 3.45]
Odawara 2014 (96)	41	64	9	59	4.8%	9.90 [4.13, 23.74]
Pan 2012 (27)	73	145	48	144	34.2%	2.03 [1.26, 3.26]
Subtotal (95% CI)		**492**		**486**	**100.0%**	**2.67 [2.06, 3.46]**
Total events	299		180			
Heterogeneity: Chi² = 10.15, df = 2 (P = 0.006); I² = 80%						
Test for overall effect: Z = 7.40 (P < 0.00001)						
Vildagliptin added to metformin vs Active comparator						
Bolli 2008 (74)	73	285	89	273	15.3%	0.71 [0.49, 1.03]
Filozof 2010b (52)	152	512	158	494	25.5%	0.90 [0.69, 1.17]
Jeon 2011 (44)	26	51	29	51	3.2%	0.79 [0.36, 1.72]
Matthews 2010 (48)	388	1051	386	1009	56.0%	0.94 [0.79, 1.13]
Subtotal (95% CI)		**1899**		**1827**	**100.0%**	**0.89 [0.78, 1.02]**
Total events	639		662			
Heterogeneity: Chi² = 1.94, df = 3 (P = 0.58); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.65 (P = 0.10)						
Vildagliptin added to glimepiride vs Placebo						
Garber 2008 (73)	28	132	17	144	61.2%	2.01 [1.04, 3.88]
Yang 2015 (99)	17	143	9	136	38.8%	1.90 [0.82, 4.43]
Vildagliptin added to glimepiride vs Active comparator						
Forst 2015 (100)	40	82	48	79	100.0%	0.62 [0.33, 1.15]
Vildagliptin added to pioglitazone vs Placebo						
Garber 2007 (77)	50	136	20	138	100.0%	3.43 [1.90, 6.18]
Vildagliptin added to insulin vs Placebo						
Fonseca 2007 (78)	20	121	13	130	100.0%	1.78 [0.84, 3.76]
Vildagliptin in triple therapy vs Placebo						
Kothny 2013 (121)	49	221	11	214	31.8%	5.26 [2.65, 10.43]
Lukashevich 2014 (94)	45	158	9	160	23.4%	6.68 [3.14, 14.23]
Ning 2015 (98)	34	144	16	144	44.7%	2.47 [1.30, 4.72]
Subtotal (95% CI)		**523**		**518**	**100.0%**	**4.34 [2.93, 6.44]**
Total events	128		36			
Heterogeneity: Chi² = 4.46, df = 2 (P = 0.11); I² = 55%						
Test for overall effect: Z = 7.32 (P < 0.00001)						
Vildagliptin in triple therapy vs Active comparator						
Hong 2015 (101)	63	157	12	152	100.0%	7.82 [4.00, 15.29]

Test for subgroup differences: Chi² = 180.58, df = 9 (P < 0.00001), I² = 95.0%

Fig. 4 Odds ratio for percentage of patients achieving glycaemic goal of HbA_{1c} < 7 %: Vildagliptin versus placebo or active comparators, as monotherapy, or in dual or triple regimens. Results are from Mantel–Haenszel fixed-effects meta-analysis. M-H: Mantel–Haenszel

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Although vildagliptin’s efficacy as an add-on treatment to metformin against glimepiride and pioglitazone has already been investigated, no trial has yet assessed its efficacy against injectable [glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists or insulin] or newer oral antidiabetic agents, such as Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors.
- In addition, there is no direct comparison of vildagliptin against other DPP-4 inhibitors as add-on therapies to metformin. Furthermore, we did not identify any head-tohead trials comparing vildagliptin with SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists or pioglitazone in triple agent regimens, on top of metformin and insulin.
- In conclusion, the glycemic efficacy and overall safety profile of vildagliptin is comparable to other oral antidiabetic agents, both as monotherapy and as add-on treatment.

5. *Im Einzelfall*: Hinweise durch FB Med)

- *Our efficacy analyses had a high degree of heterogeneity, which we could not be explained by our subgroup analyses.*

- *This heterogeneity could potentially be attributed to variation among included trials regarding ethnicity of participants, dosing of background therapy, or dosing of active comparator in the control group.*
- *Backgroundtherapy nicht klar*
- *Population in den Primärstudien ggf. nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar*

Chen C et al., 2015 [13].

Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis

1. Fragestellung

We, therefore, conducted a meta-analysis of RCTs to examine the effect of this combination therapy on body weight, glycemic control and risk of hypoglycemia in adult T2D patients.

2. Methodik

Population: T2DM patients

Intervention: combination therapy of DPP-4 inhibitor and insulin

Komparator: placebo or other anti-diabetic agents

Endpunkt: [change in body weight, fasting plasma glucose (FPG), PPG and HbA1c; the number of participants achieving a target HbA1c of ≤ 7.0% at the endline; and the number of participants with any hypoglycemic episodes

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Jan. 1990 – Juli 2015 (in PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs (n= 3,384)

Qualitätsbewertung der Studien*:* Jadad Scale

3. Ergebnisdarstellung

- All of these 7 studies reported detailed randomization method and were classified as of high quality based on the Jadad scaling system

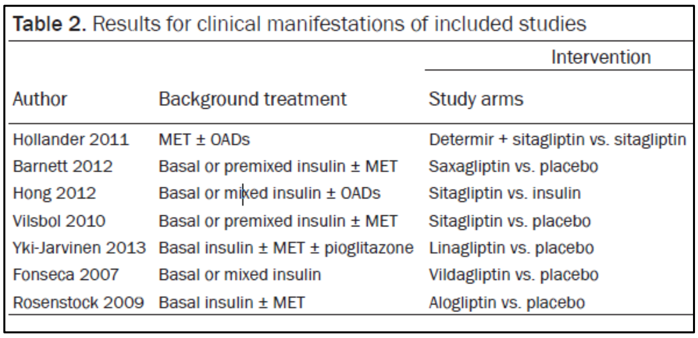


Table 2. Results for clinical manifestations of included studies

Author	Background treatment	Intervention Study arms
Hollander 2011	MET ± OADs	Determir + sitagliptin vs. sitagliptin
Barnett 2012	Basal or premixed insulin ± MET	Saxagliptin vs. placebo
Hong 2012	Basal or mixed insulin ± OADs	Sitagliptin vs. insulin
Vilsbol 2010	Basal or premixed insulin ± MET	Sitagliptin vs. placebo
Yki-Jarvinen 2013	Basal insulin ± MET ± pioglitazone	Linagliptin vs. placebo
Fonseca 2007	Basal or mixed insulin	Vildagliptin vs. placebo
Rosenstock 2009	Basal insulin ± MET	Alogliptin vs. placebo

- Five studies compared DPP-4 inhibitors with placebo on a background of basal or mixed insulin therapy with or without other OADs [26, 27, 30, 31, 32)
- one study compared the combination treatment to basal or mixed insulin therapy with dose titration based on glucose levels [29]

- one study compared the combination treatment with sitagliptin plus metformin therapy [28].

[26] Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D and Chen R. Effect of saxagliptin as addon therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. Curr Med Res Opin 2012; 28: 513-523.

[27] Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I and Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1148-1155.

[28] Hollander P, Raslova K, Skjoth TV, Rastam J and Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab

2011; 13: 268-275.

[29] Hong ES, Khang AR, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park KS, Jang HC, Shin H, Walford GA and Lim S. Comparison between sitagliptin as addon therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 795-802.

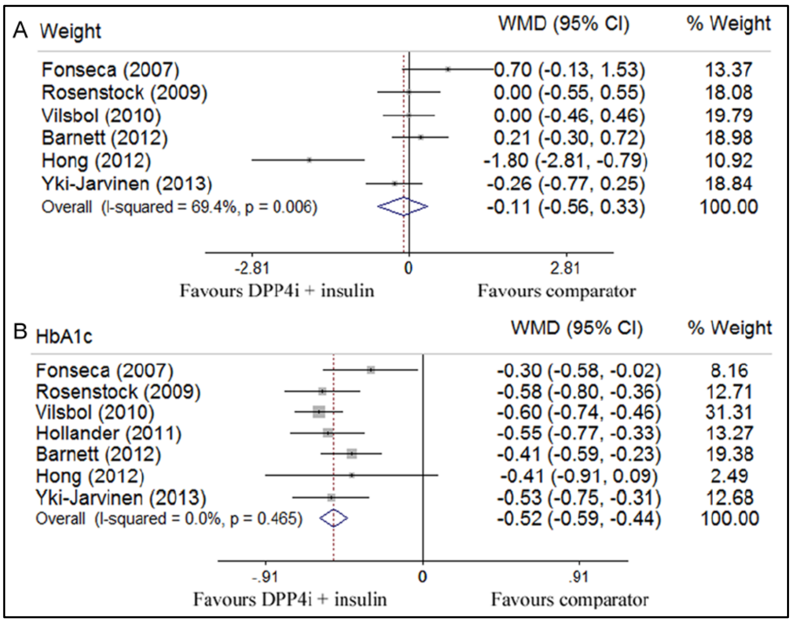
[30] Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA and Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 1145-1152.

[31] Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, Musser B, Andryuk PJ, Ling Y, Kaufman KD, Amatruda JM, Engel SS and Katz L. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2010; 12:

167-177.

[32] Yki-Jarvinen H, Rosenstock J, Duran-Garcia S, Pinnetti S, Bhattacharya S, Thiemann S, Patel S and Woerle HJ. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥52-week randomized, double-blind study. Diabetes Care 2013; 36: 3875-3881.

Ergebnisse zu Gewicht & HbA1c level:



Pooled analysis of 7 studies that assessed the change in fasting glucose levels showed a glucose lowering tendency for the combination treatment, but did not reach a statistical significance (-0.68 mmol/l; -1.40 to 0.04).

the combination therapy of DDP-4 inhibitor and insulin led to a greater reduction for HbA1c level (-0.52%; -0.59 to -0.44) absent of a significant heterogeneity (I2 = 0%, P = 0.465)

Five out of 7 studies with 2,698 patients assessed the proportion of patients reaching the target HbA1c (≤ 7%) [26, 28, 29, 31, 32], and compared with other treatments, the combination therapy of DPP-4

	inhibitor and insulin manifested a higher propensity in achieving this goal (RR 2.24; 95% CI 1.80 to 2.77) without a significant heterogeneity (I2 = 0%, P = 0.797)
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, our data indicate that the combinationis beneficial in terms of glycemic control. However, additional studies are warranted to establish the optimal approach for its application in clinical practice. 5. *Im Einzelfall*: Hinweise durch FB Med) *open-label studies and being industry funded (only one study was not industry-funded)* *Insulin and DPP-4 inhibitors were used as the second or third-line therapy in poorly controlled T2D patients*
Kayaniyil S et al., 2016 [104]. **A Network Meta-analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus**	1. Fragestellung The objective of this study was to estimate the relative clinical efficacy and tolerability of exenatide QW, compared to GLP-1 RAs approved in the US and/or Europe, for the treatment of T2DM for patients who fail to achieve glycemic control on metformin monotherapy.
	2. Methodik **Population:** T2DM patients (> 18 Jahre), who had inadequately controlled glycemia following treatment with metformin monotherapy. **Intervention:** GLP-1 RAs (albiglutide 30 mg QW, albiglutide 50 mg QW, dulaglutide 0.75 mg QW, dulaglutide 1.5 mg QW, exenatide 5 lg BID, exenatide 10 lg BID, exenatide 2 mg QW, liraglutide 1.2 mg QD, liraglutide 1.8 mg QD, or lixisenatide 20 lg QD), each as add-on therapy to metformin monotherapy **Komparator: k.A.** **Endpunkt:** HbA1c, body weight, systolic blood pressure (SBP), proportion of patients achieving glycemic target (HbA1c ≤7% and B7%) at 24 ± 6 weeks. **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis Oktober 2014 (in EMBASE, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials) **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 14 RCTs (n=k.A.) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane Collaboration’s risk of bias tool **Heterogenität:** To minimize heterogeneity of the population included in the NMA, to account for different efficacies of various antihyperglycemic agents [18–20], and to ensure similarity regarding the population’s clinical spectrum of T2DM, at least 80% of patients in each treatment arm within an eligible trial must have received background therapy consisting only of metformin monotherapy during the trial; and at least 80% of patients in all treatment arms within the

trial must have metformin monotherapy or diet and exercise as the pre-trial diabetes management method.

3. Ergebnisdarstellung

<u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien</u>

The overall quality of the included trials in the network was good. The generation of the randomization sequence and concealment of blinding was adequate, when reported; however, this was not always described by authors. Eight studies were open-label, as this design is often used for drugs with injections, and for therapeutic monitoring. Most of the studies reported similar characteristics between treatment groups at baseline. Only two studies noted differences in gender proportions at baseline between treatment groups, but significance was not tested.

Charakteristik der eingeschlossenen Studien (siehe Anhang 2)

<u>Hb1AC</u>

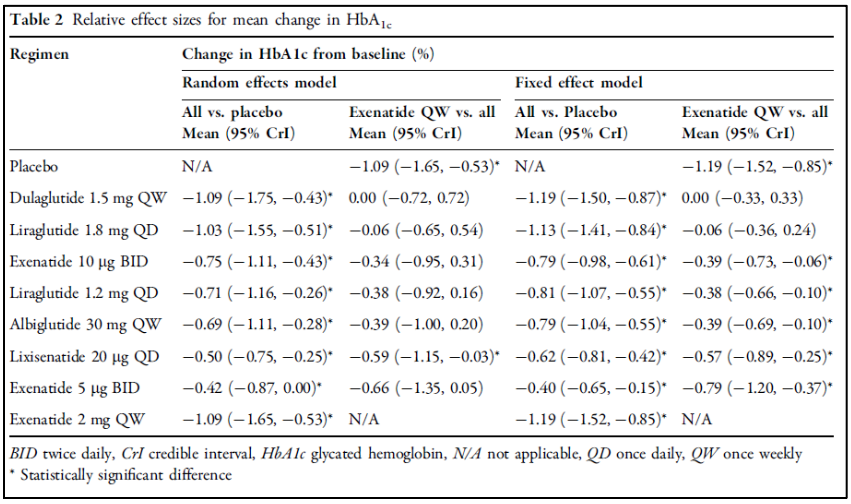


Table 2 Relative effect sizes for mean change in HbA_{1c}

Regimen	Change in HbA1c from baseline (%)			
	Random effects model		Fixed effect model	
	All vs. placebo Mean (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Mean (95% CrI)	All vs. Placebo Mean (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Mean (95% CrI)
Placebo	N/A	−1.09 (−1.65, −0.53)*	N/A	−1.19 (−1.52, −0.85)*
Dulaglutide 1.5 mg QW	−1.09 (−1.75, −0.43)*	0.00 (−0.72, 0.72)	−1.19 (−1.50, −0.87)*	0.00 (−0.33, 0.33)
Liraglutide 1.8 mg QD	−1.03 (−1.55, −0.51)*	−0.06 (−0.65, 0.54)	−1.13 (−1.41, −0.84)*	−0.06 (−0.36, 0.24)
Exenatide 10 µg BID	−0.75 (−1.11, −0.43)*	−0.34 (−0.95, 0.31)	−0.79 (−0.98, −0.61)*	−0.39 (−0.73, −0.06)*
Liraglutide 1.2 mg QD	−0.71 (−1.16, −0.26)*	−0.38 (−0.92, 0.16)	−0.81 (−1.07, −0.55)*	−0.38 (−0.66, −0.10)*
Albiglutide 30 mg QW	−0.69 (−1.11, −0.28)*	−0.39 (−1.00, 0.20)	−0.79 (−1.04, −0.55)*	−0.39 (−0.69, −0.10)*
Lixisenatide 20 µg QD	−0.50 (−0.75, −0.25)*	−0.59 (−1.15, −0.03)*	−0.62 (−0.81, −0.42)*	−0.57 (−0.89, −0.25)*
Exenatide 5 µg BID	−0.42 (−0.87, 0.00)*	−0.66 (−1.35, 0.05)	−0.40 (−0.65, −0.15)*	−0.79 (−1.20, −0.37)*
Exenatide 2 mg QW	−1.09 (−1.65, −0.53)*	N/A	−1.19 (−1.52, −0.85)*	N/A

BID twice daily, *CrI* credible interval, *HbA1c* glycated hemoglobin, *N/A* not applicable, *QD* once daily, *QW* once weekly

* Statistically significant difference

All regimens performed significantly better than placebo at reducing HbA1c levels; point estimates varied from -0.42% for exenatide 5 lg BID to -1.09% for exenatide QW and dulaglutide 1.5 mg QW. For the comparisons of exenatide QW against other active agents for the HbA1c endpoint, exenatide QW was significantly better than lixisenatide 20 lg QD (mean -0.59%, 95% CrI -1.15, -0.03). The remaining comparisons of exenatide QW to the other GLP-1 RAs were not statistically different for HbA1c change.

<u>HbA1c ≤7 %</u>

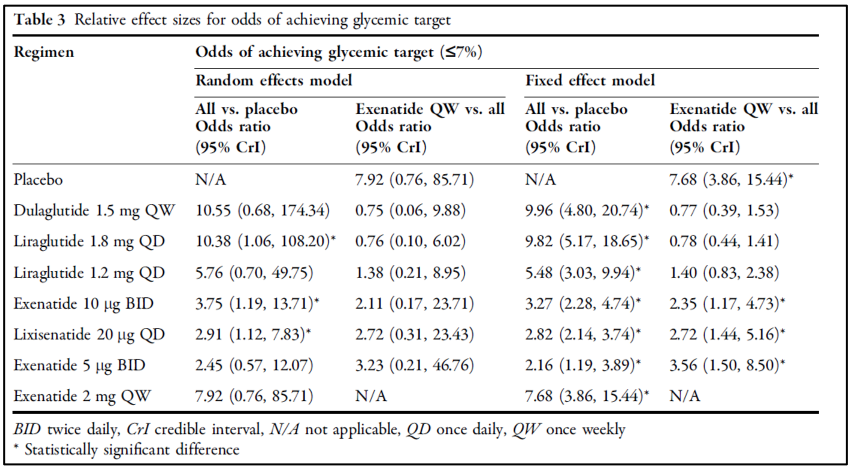


Table 3 Relative effect sizes for odds of achieving glycemic target

Regimen	Odds of achieving glycemic target (≤7%)			
	Random effects model		Fixed effect model	
	All vs. placebo Odds ratio (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Odds ratio (95% CrI)	All vs. placebo Odds ratio (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Odds ratio (95% CrI)
Placebo	N/A	7.92 (0.76, 85.71)	N/A	7.68 (3.86, 15.44)*
Dulaglutide 1.5 mg QW	10.55 (0.68, 174.34)	0.75 (0.06, 9.88)	9.96 (4.80, 20.74)*	0.77 (0.39, 1.53)
Liraglutide 1.8 mg QD	10.38 (1.06, 108.20)*	0.76 (0.10, 6.02)	9.82 (5.17, 18.65)*	0.78 (0.44, 1.41)
Liraglutide 1.2 mg QD	5.76 (0.70, 49.75)	1.38 (0.21, 8.95)	5.48 (3.03, 9.94)*	1.40 (0.83, 2.38)
Exenatide 10 μg BID	3.75 (1.19, 13.71)*	2.11 (0.17, 23.71)	3.27 (2.28, 4.74)*	2.35 (1.17, 4.73)*
Lixisenatide 20 μg QD	2.91 (1.12, 7.83)*	2.72 (0.31, 23.43)	2.82 (2.14, 3.74)*	2.72 (1.44, 5.16)*
Exenatide 5 μg BID	2.45 (0.57, 12.07)	3.23 (0.21, 46.76)	2.16 (1.19, 3.89)*	3.56 (1.50, 8.50)*
Exenatide 2 mg QW	7.92 (0.76, 85.71)	N/A	7.68 (3.86, 15.44)*	N/A

BID twice daily, *CrI* credible interval, *N/A* not applicable, *QD* once daily, *QW* once weekly

* Statistically significant difference

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The overall quality of the included trials in the network was good. The generation of the randomization sequence and concealment of blinding was adequate, when reported; however, this was not always described by authors. Eight studies were open-label, as this design is often used for drugs with injections, and for therapeutic monitoring.

the results of this study suggest that exenatide QW has a similar effectiveness and tolerability profile compared to other members of its class, for the treatment of adults with T2DM inadequately controlled on metformin monotherapy, with some evidence of improved HbA1c control over lixisenatide, and, though not significant, trends toward improvement in SBP and reduced risk of nausea against all non-exenatide GLP-1 RAs.

Overall, the GLP-1 RA class is effective in controlling hyperglycemia and well-tolerated in patients with T2DM. The results of this NMA demonstrated that, exenatide QW has similar effectiveness and tolerability compared to other GLP-1 RAs, for the treatment of T2DM in adults inadequately controlled on metformin alone. The scientific rigor of the conduct of the SLR and NMA utilized in this study provides confidence in the robustness of the results.

5. *Im Einzelfall*: Hinweise durch FB Med)

Several methodological differences among the trials including incorporation of double-blinded design and titration schedules.

The sparse network of evidence informing the analyses led to considerable uncertainty around estimates of between-study variance for all endpoints under the RE models (14 trials informing 16 comparisons).

Keine Angaben zur Baseline-Charakteristik der eingeschlossenen Studienpopulation

Liu XY et al., 2015 [106].

Efficacy and

1. Fragestellung

We performed this meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the mid long-term efficacy and safety of SGLT2

safety of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years	inhibitors compared to placebos or oral antidiabetic drugs (OADs) in adult patients with T2DM.
	2. Methodik **Population:** inadequately controlled T2DM patients (RCTs that lasted for less than 52 weeks) **Intervention:** SGLT2 inhibitors **Komparator:** Placebo or OADs **Endpunkt:** efficacy and safety **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis Dezember 2014 (in Pubmed, Embase, and Cochrane Library) **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**13 RCTs (n=k.A.) **Qualitätsbewertung der Studien*:*** Modified Jadad Score Scale (The quality scores ranged from 0 to 7 points, with a low-quality study receiving a score of 3 points or less and a high-quality study receiving a score of 4 points or more. **Heterogenität:** Statistical heterogeneity was assessed using the I2 statistic, with I2 values N50% representing moderate heterogeneity, which justified the use of a random effects model.
	3. Ergebnisdarstellung • The general quality of the included trials according to the Modified Jadad Scale was good with an average score of 6/7 (range from 5 to 7). • Of the included studies, SGLT2 inhibitors were compared with placebos (8 trials), sulfonylureas (3 trials) and sitagliptin (2 trials). • The participants in 6 trials received metformin as the only background antidiabetic therapy, and in the remaining 7 studies, the participants were on background treatment with metformin plus sulfonylurea (2 trials), insulin and/or combined with OADs (5 trials). **(1) Glycemic efficacy** • 12 RCTs (10,852 patients) evaluated the mid long-term glycemic efficacy of SGLT2 inhibitors, of which 10 RCTs with adequate data were included in this meta-analysis • Six RCTs compared SGLT2 inhibitors with placebos, which suggested a superiority of the SGLT2 inhibitors in reducing HbA1c levels (for 1 year result, WMD: −0.4916%; 95% CI: −0.573 to −0.410; I2 = 39.9%; for 2 years result, WMD: −0.503%; 95% CI:−0.742 to−0.265; I^2 = 70.7%) • The presence of moderate heterogeneity among the studies justified the use of a random effects model. Similarly, compared to OADs, SGLT2- inhibitors resulted in a favorable glucose-lowering effect (for 1 year result, WMD: −0.121%; 95% CI: −0.150 to

	−0.093; I2 = 94.1%; for 2 years result, WMD: −0.127%; 95% CI: −0.201 to −0.053; I^2 = 0.0%) (Fig. 2). • FPG was also compared as another primary outcome measure of glycemic efficacy. Compared to a placebo, SGLT2 inhibitors reduced the FPG (for 1 year result, WMD: −0.809; 95% CI:−0.858 to−0.761; I2 = 56.4%; for 2 years result, WMD: −0.764; 95% CI: −1.026 to −0.501; I2 = 39.4%). • Similarly, SGLT2 inhibitors had a favorable effect compared to OADs (for 1 year result, WMD: −0.808; 95% CI: −1.200 to −0.417; I2 = 95.8%; for 2 years result, WMD: −0.589; 95% CI: −0.817 to −0.361; I2 = 48.4%) **(2) Body weight** • Eight trials with data of the absolute change from baseline were included in the meta-analysis. • Compared to placebos, SGLT2 inhibitors resulted in a reduction of body weight (for 1 year result, WMD: −2.477; 95% CI: −2.568 to −2.385; I2 = 0.0%; for 2 years result, WMD: −2.990; 95% CI: −3.642 to −2.337; I2 = 0.0%). The losing weight effect was also found in SGLT2 inhibitors when comparing with OADs (for 1 year result, WMD: −3.947; 95% CI: −5.712 to −2.183; I2 = 100.0%; for 2 years result, WMD: −5.100; 95% CI: −5.773 to −4.427)
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren • In conclusion, SGLT2 inhibitors showed a mid long-term favorable effect combating hyperglycemia in uncontrolled T2DM. Additionally, the beneficial effects of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control, such as reducing body weight and lowering blood pressure, make these inhibitors promising drugs. • In most studies, post-rescue data were excluded, and missing data were imputed using a lastobservation-carried-forward (LOCF) method, which can lead to inflated results favoring the study drugs; for patients who received glycemic rescue therapy, the last post-baseline value obtained prior to the initiation of rescue therapy was used for the analysis. Second, most of the trials received industry funding, which introduced further bias into the results 5. *Im Einzelfall*: Hinweise durch FB Med) *bias was found because of the high discontinuation rate or the use of an inappropriate imputation method to handle missing data* *only 5 trials with adequate data involving comparisons with sulfonylureas and sitagliptin were included in this meta analysis.*
Mearns ES et al., 2015 [107]. Efficacy and safety of	1. Fragestellung we performed a network meta-analysis (NMA) to assess the comparative efficacy and safety of third-line adjunctive AHAs in people with Type 2 diabetes not adequately controlled on a stable, optimized

antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis

combination of metformin and SU.

2. Methodik

Population: adult subjects with Type 2 diabetes (include only who showed inadequate response [defined as a having an HbA1c concentration > 53 mmol/mol (7%)] to stable, optimum metformin and SU combination therapy at randomization (at least 3 weeks)

Intervention: non-insulin and longacting, once-daily basal insulin agents (as a single or combination therapy)

Komparator: placebo/control (in addition to metformin and an SU

Endpunkt: HbA1c (p.E.); body weight, systolic blood pressure (SBP), proportion of participants experiencing confirmed hypoglycaemia, urinary tract infections (UTIs) and genital tract infections (GTIs) (s.E.)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Mai 2014 (in Medline & Cochrane CENTRAL bibliographic databases)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 (n=k.A.)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool

Heterogenität: A random-effects model assuming common heterogeneity across all comparisons was implemented. We assessed inconsistency in our network metaanalysis using a ‘loop-specific’ approach

3. Ergebnisdarstellung

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Moses 2014	?	?	+	?	+	-	-
Lukashevich 2014	?	?	?	?	+	-	+
NCT01392677	?	?	+	?	+	-	-
NCT01076075	?	?	?	?	+	+	-
Liu 2013	?	+	-	?	?	+	-
Haring 2013	?	+	?	?	+	+	+
Wilding 2013	+	+	+	+	+	+	-
Schernthaner 2013	+	+	+	+	-	+	-
Owens 2011	?	?	?	?	+	+	-
Kadoglou 2010	+	+	-	?	-	-	+
Russell-Jones 2009	?	+	-	+	-	+	-
Charpentier 2009	?	?	?	?	-	-	+
Kadoglou 2008	?	?	-	?	?	-	+
Hermansen 2007	?	+	?	?	+	-	-
Triplitt 2006	?	?	-	?	?	+	?
Rosenstock 2006	?	?	-	?	+	+	-
Heine 2005	?	+	-	?	-	-	+
Kendall 2005	?	?	?	?	-	-	+
Dailey 2004	?	?	?	?	-	+	-
Lam 1998	?	?	?	?	-	-	+

Supplemental Figure 1. Risk of Bias Assessment of Randomized Controlled Trials

Legend: +=low risk of bias, ?=unclear risk of bias, –=high risk of bias

- All AHAs assessed in the NMA significantly lowered HbA1c from baseline but by different magnitudes [ranging from 7 mmol/mol (0.6%) for acarbose and linagliptin to 13 mmol/mol (1.20%) for liraglutide] when compared with placebo/control.
- Canagliflozin, GLP-1 analogues, insulin glargine and TZDs all reduced HbA1c by ~11 mmol/mol (1%) [11–13 mmol/mol (0.98–

1.2%)]; whereas acarbose, dapagliflozin, empagliflozin and DPP-4 inhibitors reduced HbA1c by 7–8 mmol/mol (0.60–0.76%) when compared with placebo/control.

- When comparing active drugs, liraglutide, insulin glargine and TZDs significantly reduced HbA1c compared with empagliflozin and DPP-4 inhibitors (with the exception of vildagliptin; Fig. S2).
- Among the SGLT2 inhibitors, canagliflozin was the only therapy for which statistically significant reductions in HbA1c were observed when compared with other active therapies, while dapagliflozin was inferior to liraglutide and rosiglitazone.

ACA	0.47 (-1.47, 2.41)	1.11 (-1.06, 3.28)	0.92 (-1.15, 2.99)	1.09 (-1.67, 3.85)	**-2.98** **(-5.34, -0.62)**	-1.29 (-3.36, 0.78)	0.42 (-1.85, 2.69)	**-4.58** **(-6.55, -2.62)**	-0.96 (-2.52, 0.6)	**-3.39** **(-6.18, -0.59)**	-1.76 (-3.87, 0.35)	**-2.44** **(-4.34, -0.55)**
-0.47 (-2.41, 1.47)	**CANA**	0.64 (-1.25, 2.53)	0.45 (-1.34, 2.24)	0.62 (-1.93, 3.17)	**-3.45** **(-5.56, -1.34)**	-1.76 (-3.54, 0.02)	-0.05 (-2.06, 1.96)	**-5.06** **(-6.54, -3.57)**	**-1.43** **(-2.58, -0.28)**	**-3.86** **(-6.45, -1.27)**	**-2.23** **(-4.06, -0.4)**	**-2.91** **(-4.06, -1.77)**
-1.11 (-3.28, 1.06)	-0.64 (-2.53, 1.25)	**DAPA**	-0.19 (-2.22, 1.84)	-0.02 (-2.75, 2.71)	**-4.09** **(-6.41, -1.77)**	**-2.4** **(-4.43, -0.37)**	-0.69 (-2.92, 1.54)	**-5.69** **(-7.61, -3.78)**	**-2.07** **(-3.57, -0.57)**	**-4.5** **(-7.26, -1.74)**	**-2.87** **(-4.93, -0.81)**	**-3.55** **(-5.4, -1.71)**
-0.92 (-2.99, 1.15)	-0.45 (-2.24, 1.34)	0.19 (-1.84, 2.22)	**EMPA**	0.17 (-2.49, 2.83)	**-3.9** **(-6.13, -1.67)**	**-2.21** **(-4.14, -0.28)**	-0.5 (-2.64, 1.64)	**-5.5** **(-7.32, -3.69)**	**-1.88** **(-3.25, -0.51)**	**-4.31** **(-7.0, -1.62)**	**-2.68** **(-4.65, -0.71)**	**-3.36** **(-5.1, -1.63)**
-1.09 (-3.85, 1.67)	-0.62 (-3.17, 1.93)	0.02 (-2.71, 2.75)	-0.17 (-2.83, 2.49)	**EXEN**	**-4.07** **(-5.51, -2.63)**	-2.38 (-5.03, 0.27)	-0.67 (-2.87, 1.53)	**-5.67** **(-8.25, -3.1)**	-2.05 (-4.33, 0.23)	**-4.48** **(-6.56, -2.4)**	**-2.85** **(-5.53, -0.17)**	**-3.53** **(-6.05, -1.02)**
2.98 **(0.62, 5.34)**	**3.45** **(1.34, 5.56)**	**4.09** **(1.77, 6.41)**	**3.9** **(1.67, 6.13)**	**4.07** **(2.63, 5.51)**	**GLAR**	1.69 (-0.54, 3.92)	**3.4** **(1.74, 5.06)**	-1.6 (-3.73, 0.52)	**2.02** **(0.26, 3.78)**	-0.41 (-1.91, 1.09)	1.22 (-1.04, 3.48)	0.54 (-1.53, 2.6)
1.29 (-0.78, 3.36)	1.76 (-0.02, 3.54)	**2.4** **(0.37, 4.43)**	**2.21** **(0.28, 4.14)**	2.38 (-0.27, 5.03)	-1.69 (-3.92, 0.54)	**LINA**	1.71 (-0.43, 3.85)	**-3.29** **(-5.1, -1.49)**	0.33 (-1.03, 1.69)	-2.1 (-4.79, 0.59)	-0.47 (-2.43, 1.49)	-1.15 (-2.89, 0.58)
-0.42 (-2.69, 1.85)	0.05 (-1.96, 2.06)	0.69 (-1.54, 2.92)	0.5 (-1.64, 2.64)	0.67 (-1.53, 2.87)	**-3.4** **(-5.06, -1.74)**	-1.71 (-3.85, 0.43)	**LIRA**	**-5.0** **(-7.04, -2.97)**	-1.38 (-3.03, 0.27)	**-3.81** **(-6.05, -1.57)**	-2.18 (-4.36, 0)	**-2.86** **(-4.83, -0.89)**
4.58 **(2.62, 6.55)**	**5.06** **(3.57, 6.54)**	**5.69** **(3.78, 7.61)**	**5.5** **(3.69, 7.32)**	**5.67** **(3.1, 8.25)**	1.6 (-0.52, 3.73)	**3.29** **(1.49, 5.1)**	**5.0** **(2.97, 7.04)**	**PIO**	**3.62** **(2.43, 4.82)**	1.2 (-1.41, 3.8)	**2.82** **(0.97, 4.68)**	**2.14** **(0.92, 3.36)**
0.96 (-0.6, 2.52)	**1.43** **(0.28, 2.58)**	**2.07** **(0.57, 3.57)**	**1.88** **(0.51, 3.25)**	2.05 (-0.23, 4.33)	**-2.02** **(-3.78, -0.26)**	-0.33 (-1.69, 1.03)	1.38 (-0.27, 3.03)	**-3.62** **(-4.82, -2.43)**	**PLC**	**-2.43** **(-4.74, -0.11)**	-0.8 (-2.22, 0.62)	**-1.48** **(-2.56, -0.41)**
3.39 **(0.59, 6.18)**	**3.86** **(1.27, 6.45)**	**4.5** **(1.74, 7.26)**	**4.31** **(1.62, 7.0)**	**4.48** **(2.4, 6.56)**	0.41 (-1.09, 1.91)	2.1 (-0.59, 4.79)	**3.81** **(1.57, 6.05)**	-1.2 (-3.8, 1.41)	**2.43** **(0.11, 4.74)**	**ROSI**	1.63 (-1.09, 4.34)	0.94 (-1.61, 3.5)
1.76 (-0.35, 3.87)	**2.23** **(0.4, 4.06)**	**2.87** **(0.81, 4.93)**	**2.68** **(0.71, 4.65)**	**2.85** **(0.17, 5.53)**	-1.22 (-3.48, 1.04)	0.47 (-1.49, 2.43)	2.18 (0, 4.36)	**-2.82** **(-4.68, -0.97)**	0.8 (-0.62, 2.22)	-1.63 (-4.34, 1.09)	**SAXA**	-0.68 (-2.46, 1.09)
2.44 **(0.55, 4.34)**	**2.91** **(1.77, 4.06)**	**3.55** **(1.71, 5.4)**	**3.36** **(1.63, 5.1)**	**3.53** **(1.02, 6.05)**	-0.54 (-2.6, 1.53)	1.15 (-0.58, 2.89)	**2.86** **(0.89, 4.83)**	**-2.14** **(-3.36, -0.92)**	**1.48** **(0.41, 2.56)**	-0.94 (-3.5, 1.61)	0.68 (-1.09, 2.46)	**SITA**

Supplemental Figure 3. Network Meta-Analysis Results of the Effect of Antihyperglycemic Agents on Change in Body Weight From Baseline
Therapies are reported in alphabetical order. Results are reported in WMD, kg (95% CI). Results for changes in weight on the top portion of the matrix represent changes in the row-defining treatment vs. those in the column-defining treatment (referent). For changes in weight, negative values favor the first agent in alphabetical order. Statistically significant results are bolded. The results on the upper portion of the matrix represent the reciprocal of the bottom portion.
ACA=acarbose; CANA=canagliflozin; DAPA=dapagliflozin; EMPA=empagliflozin; EXEN=exenatide; GLAR=glargine; LINA=linagliptin; LIRA=liraglutide; PIO=pioglitazone; PLC=placebo; ROSI=rosiglitazone; SAXA=saxagliptin; SITA=sitagliptin

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In our NMA of 20 RCTs conducted from the earliest date up to May 2014, we found all AHAs significantly reduced HbA1c as compared with placebo/control when added to metformin and SU therapy.

5. *Im Einzelfall*: Hinweise durch FB Med)

	Secondly, many AHAs were only compared in one or two trials and certain endpoints were sparsely reported (UTI and GTI), which makes it difficult to draw concrete conclusions (potential for type 2 error). *At the same time, we either directly and/or indirectly compared* *13 AHAs plus placebo/control on six different endpoints; thus there is the possibility of erred conclusions of statistical differences between therapies (type 1 error) because of multiple hypothesis testing. Thirdly, most trials only followed patients for 24 weeks, which is not sufficient to assess the long-term urability of medications. Next, we saw little evidence of incoherence in our network (as evidenced by finding only two out of 36 possible direct vs. indirect evidence comparisons statistically significant). While, we cannot entirely exclude the presence of incoherence in our network, the two statistically significant findings stemming from 36 statistical tests are consistent with what would be expected due to chance (the probability of observing one significant result just due to chance in our analysis = 1- (1 - 0.05)^{36} or 84%).*
Mearns ES et al., 2015 [108]. Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis	**Fragestellung** We performed a NMA (Network meta-analysis) to assess the comparative efficacy and safety of adjunctive antidiabetic medication therapies in patients with Type 2 DM not adequately controlled on stable and optimized metformin monotherapy.
	Methodik **Population:** adults (18 years) with Type 2 DM; only patients who showed inadequate response to stable, optimized metformin monotherapy at randomization **Intervention/ Komparator:** non-insulin and long-acting, once-daily basal insulin agents (as a single or combination adjunctive therapy) to another antidiabetic therapy or placebo (in addition to metformin) **Endpunkt:** Change in HbA1c; Body Weight; Urinary (UTI) and Genital Tract Infection (GTI); Systolic Blood Pressure; Confirmed Hypoglycemia **Suchzeitraum:** Systematische Literaturrecherche bis Mai 2014; Datenbanken: MEDLINE and Cochrane CENTRAL **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 62 RCTs (n = 32,185 participants) **Quality Assessment/Risk of bias:** Cochrane Risk of Bias Tool
	Ergebnisdarstellung **Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien**

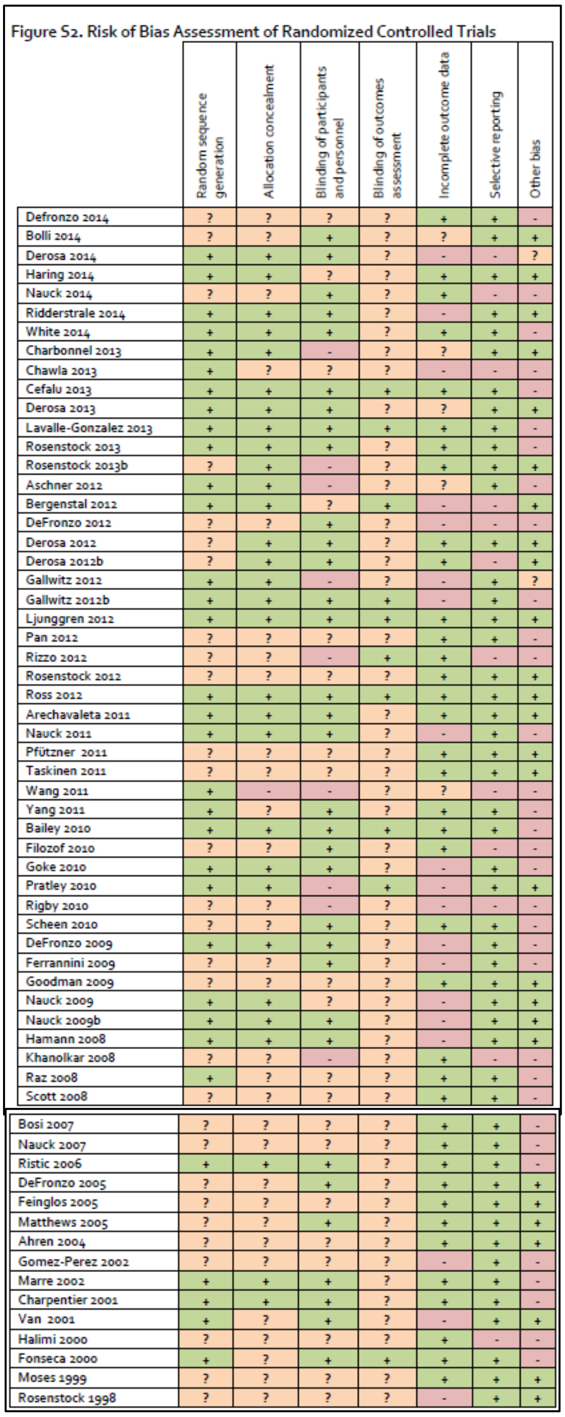


Figure S2. Risk of Bias Assessment of Randomized Controlled Trials

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Defronzo 2014	?	?	?	?	+	+	-
Bolli 2014	?	?	+	?	?	+	+
Derosa 2014	+	+	+	?	-	-	?
Haring 2014	+	+	?	?	+	+	+
Nauck 2014	?	?	+	?	+	-	-
Ridderstrale 2014	+	+	+	?	-	+	+
White 2014	+	+	+	?	+	+	-
Charbonnel 2013	+	+	-	?	?	+	+
Chawla 2013	+	?	?	?	-	-	-
Cefalu 2013	+	+	+	+	+	+	-
Derosa 2013	+	+	+	?	?	+	+
Lavalle-Gonzalez 2013	+	+	+	+	+	+	-
Rosenstock 2013	+	+	+	?	+	+	-
Rosenstock 2013b	?	+	-	?	+	+	+
Aschner 2012	+	+	-	?	?	+	-
Bergenstal 2012	+	+	?	+	-	-	+
DeFronzo 2012	?	?	+	?	-	-	-
Derosa 2012	?	+	+	?	+	+	+
Derosa 2012b	?	+	+	?	+	-	+
Gallwitz 2012	+	+	-	?	-	+	?
Gallwitz 2012b	+	+	+	+	-	+	-
Ljunggren 2012	+	+	+	+	+	+	+
Pan 2012	?	?	?	?	+	+	-
Rizzo 2012	?	?	-	+	+	-	-
Rosenstock 2012	?	?	?	?	+	+	+
Ross 2012	+	+	+	+	+	+	+
Arechavaleta 2011	+	+	+	?	+	+	+
Nauck 2011	+	+	+	?	-	+	-
Pfützner 2011	?	?	?	?	+	+	+
Taskinen 2011	?	?	?	?	+	+	+
Wang 2011	+	-	-	?	?	-	-
Yang 2011	+	?	+	?	+	+	-
Bailey 2010	+	+	+	+	+	+	-
Filozof 2010	?	?	+	?	+	-	-
Goke 2010	+	+	+	?	-	+	-
Pratley 2010	+	+	-	+	-	+	+
Rigby 2010	?	?	-	?	-	-	-
Scheen 2010	?	?	+	?	+	+	-
DeFronzo 2009	+	+	+	?	-	+	-
Ferrannini 2009	?	?	+	?	-	+	-
Goodman 2009	?	?	?	?	+	+	+
Nauck 2009	+	+	?	?	-	+	+
Nauck 2009b	+	+	+	?	-	+	+
Hamann 2008	+	+	+	?	-	+	+
Khanolkar 2008	?	?	-	?	+	-	-
Raz 2008	+	?	?	?	+	+	-
Scott 2008	?	?	?	?	+	+	-
Bosi 2007	?	?	?	?	+	+	-
Nauck 2007	?	?	?	?	+	+	-
Ristic 2006	+	+	+	?	+	+	-
DeFronzo 2005	?	?	+	?	+	+	+
Feinglos 2005	?	?	?	?	+	+	+
Matthews 2005	?	?	+	?	+	+	+
Ahren 2004	?	?	?	?	+	+	+
Gomez-Perez 2002	?	?	?	?	-	+	-
Marre 2002	+	+	+	?	+	+	-
Charpentier 2001	+	+	+	?	+	+	-
Van 2001	+	?	+	?	-	+	+
Halimi 2000	?	?	?	?	+	-	-
Fonseca 2000	+	?	+	+	+	+	-
Moses 1999	?	?	?	?	+	+	+
Rosenstock 1998	?	?	?	?	-	+	+

The overall quality of RCTs was rated as good to unclear with the majority of studies having few domains with a high risk of bias

<u>Change in HbA1c</u>

<u>SGLT2 Inhibitors</u>

- Similar effects on reducing HbA1c when compared to placebo (ranging from 0.48% for dapagliflozin to 0.72% for canagliflozin).
- Compared to the other active single agents, canagliflozin was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with dapagliflozin, nateglinide and saxagliptin; and

	empagliflozin was significantly more efficacious compared to dapagliflozin and saxagliptin. • Dapagliflozin was inferior in reducing HbA1c when compared to 11 (50%) of the other active single agents • all SGLT-2 inhibitors were found to be clinically sig. superior to placebo (lower bound of the 95%CI depicted an HbA1c reduction greater than 0.3%) • none of the SGLT2 inhibitors were clinically superior in reducing HbA1c to any other active agents analyzed. Combination Agents. • Combination agents were associated with significant reductions in HbA1c when compared to placebo (alogliptin/pioglitazone: 1.24, 95% CI: 1.02–1.45%; empagliflozin/linagliptin: 1.13%, 95% CI: 0.92–1.34%). • Alogliptin/pioglitazone significantly reduced HbA1c when compared to all other therapies except for insulin glargine, glibenclamide and repaglinide; • Empagliflozin/linagliptin was more efficacious when compared to all other active single agents except for insulin glargine, glibenclamide, repaglinide and acarbose. • In terms of clinical superiority (lower bound of the 95%CI depicted an HbA1c reduction greater than 0.3%) alogliptin/pioglitazone and empagliflozin/linagliptin were clinically superior to 52% and 24% of the other antidiabetic medications analyzed, respectively. Alogliptin/pioglitazone was clinically superior to all DPP-4 inhibitors, colesevelam, dapagliflozin, glipizide, lixisenatide, miglitol, nataglinide, empagliflozin and pioglitazone. • Empagliflozin/linagliptin was clinically superior to canagliflozin, dapagliflozin, glipizide, miglitol, nateglinide and saxagliptin. All Other Agents • All antidiabetic agents were associated with statistically significant reductions in HbA1c relative to placebo, ranging from 0.43% for miglitol to 1.29% for glibenclamide • Exenatide showed significant reductions in HbA1c when compared to the DPP-4 inhibitors, lixisenatide, miglitol, nateglinide, glipizide and dapagliflozin. ***Body Weight*** SGLT2 Inhibitors • All SGLT2 inhibitors were associated with significant weight loss when compared to placebo (range: 2.08–2.17 kg) • SGLT2 inhibitors were associated with statistically greater weight loss compared to allother agents analyzed except GLP-1 analogs, empagliflozin/ linagliptin and miglitol.

Combination Agents

- empagliflozin/linagliptin was associated with significant weight loss compared to all other agents except SGLT-2 inhibitors, and GLP-1 analogs.
- In terms of clinically superior weight gain, (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg), alogliptin/pioglitazone was associated with clinically superior weight gain compared to SGLT2 inhibitors, empagliflozin/linagliptin, GLP-1 analogs, and miglitol (range: 3.54–4.65 kg).

All Other Agents

- GLP-1 analogs and miglitol were associated with significant weight loss (range: 1.15–2.26 kg) but there was no weight change with acarbose, any DPP-4 inhibitor, colesevelam and nateglinide when compared to placebo.
- When comparing active agents, GLP-1 analogs were associated with statistically greater weight loss when compared to all other agents except SGLT2 inhibitors and miglitol. While several agents exhibited statistically significant weight loss, no agent demonstrated clinically superior weight loss compared to placebo (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg).
- When comparing the clinical superiority of single active agents, TZDs were associated with clinically superior weight gain when compared to GLP-1 analogs (range: 3.22–4.41 kg).

Systolic Blood Pressure

SGLT2 Inhibitors

- All SGLT2 inhibitors were associated with a decrease in SBP compared with placebo in the NMA (range: 4.14–5.14 mmHg. When comparing active agents, SGLT2 inhibitors significantly reduced SBP when compared to the SUs (glimepiride, glipizide) (range: 4.4–5.64 mmHg), and saxagliptin and sitagliptin (range: 2.26–5.79 mmHg)
- No SGLT2 inhibitor showed clinical superiority (lower bound of the 95%CIs depicted a decrease in SBP less than 5 mmHg) compared to placebo or another active agent.

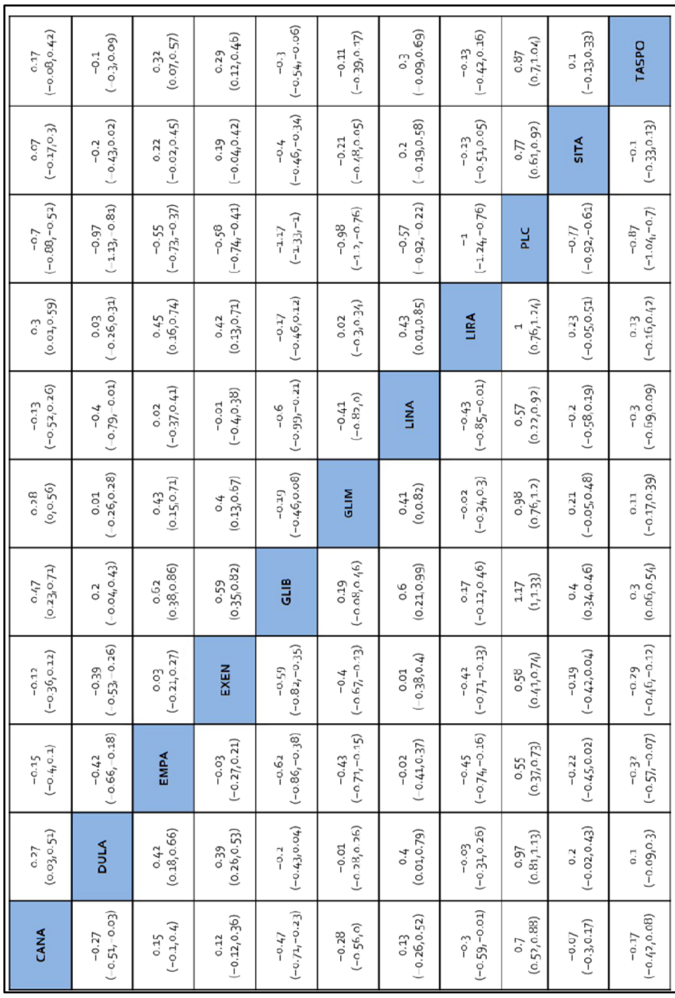
Combination Agents

- Empagliflozin/linagliptin was associated with a decrease in SBP when compared with placebo in the NMA (5.43 mmHg, 95% CI: 2.47–8.39 mmHg). In head to head comparisons, empagliflozin/linagliptin significantly reduced SBP when compared to SUs, linagliptin, saxagliptin and sitagliptin; however, it did not show clinical superiority compared to any other active agents. There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint.

	All Other Agents • Liraglutide (3.04 mmHg, 95% CI: 1.03–5.05 mmHg) and sitagliptin (1.88 mmHg, 95% CI: 0.38–3.38 mmHg) were associated with a decrease in SBP compared with placebo. No medication showed clinical superiority (lower bound of the 95%CIs depicted a decrease in SBP less than 5 mmHg) compared to placebo or another active agent; however, there were no data to evaluate 12 (48%) of the agents for this endpoint. ***Confirmed Hypoglycemia*** SGLT2 Inhibitors • Upon NMA, the SGLT2 inhibitors were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo. In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 inhibitor (RR range, 4.14–22.93). Combination Agents • Empagliflozin/linagliptin was not associated with increased risk of hypoglycemia compared with placebo in the NMA (0.38, 95% CI: 0.06–2.34). In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide, both meglitinides and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to empagliflozin/linagliptin (RR range, 10.54–49.88). There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint. All Other Agents • All GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors, TZDs, repaglinide and acarbose were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo. • In the active drug comparisons, insulin glargine and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 or DPP-4 inhibitor (RR range, 4.32–71.29). There were no data to evaluate glibenclamide, colesevelam and miglitol for this endpoint. ***Urinary and Genital Tract Infection*** 6. NMA suggested canagliflozin and empagliflozin were associated with an increased risk of GTI when compared with placebo; with dapagliflozin (RR 2.16, 95% CI 0.97–4.82) trending towards an increased risk versus placebo. However, only 10 identified RCTs evaluating 8 of 25 agents reported GTI data
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Our HbA1c results showed both statistical differences and clinical superiority between antidiabetic therapies. • All therapies significantly reduced HbA1c, but to differing degrees when compared to placebo. Combination therapies

	(empagliflozin/linagliptin and alogliptin/pioglitazone) and insulin glargine were statistically and clinically superior in reducing HbA1c compared to a majority of other antidiabetic agents. • As a class, the SGLT2 inhibitors were similar in efficacy to other non-insulin monotherapies recommended by the ADA as add-ons to metformin, which warrants an update to clinical practice guidelines to include them as a treatment option. • The newest class of antidiabetic agents, the SGLT2 inhibitors, was found to provide similar HbA1c efficacy to other non-insulin monotherapies (albeit not oral combination therapies) with the added benefits of weight loss, reduced SBP and a low risk of hypoglycemia; but at a cost of an increased risk of GTI. • Combination therapies resulted in some of the largest reductions in HbA1c and may be appropriate for patients requiring profound (>1%) HbA1c reductions after failing optimized metformin.
Saulsberry WJ et al., 2015 [117]. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes	1. Fragestellung Therefore, we performed a network meta-analysis (NMA) of antidiabetic agents when used as third-line therapy in patients with T2D not adequately controlled on stable and optimised metformin and TZD combination therapy
	2. Methodik **Population:** Patients with TD2 (who showed inadequate response to stable, optimised metformin and TZD combination therapy at randomization) → treated patients mind. 12 weeks aber nicht mehr als 52 Wochen nach Randomisierung. **Intervention:** antidiabetic drug (including non-insulin drugs and long-acting, once-daily basal insulin) **Komparator:** antidiabetic drug or placebo/control **Endpunkt:** HbA1c, body weight, systolic blood pressure (SBP), number of patients experiencing confirmed hypoglycaemia (confirmed by finger stick), urinary tract infections (UTIs) and genital tract infections (GTIs). **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis Januar 2015 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 11 RCTs (n= 5.353) **Qualitätsbewertung der Studien:** Collaboration risk of bias tool **Heterogenität:** The likelihood of statistical heterogeneity in traditional meta-analyses was assessed using the I^2 statistic (I^2 > 50% considered representative of important statistical heterogeneity). We implemented a random-effects model assuming common heterogeneity across all comparisons.
	3. Ergebnisdarstellung *Qualität der eingeschlossenen Studien*

	• Of the 11 RCTs included, none proved to have a low risk of bias for all seven domains • Four studies demonstrated uncertainty regarding random sequence generation (12–15) and two studies were unclear in methods of allocation concealment (15,16). One study was open-label (13) and one did not specify the manner of blinding participants and personnel (17). • A majority of the studies were judged to be unclear regarding blinding of outcomes assessment (12,14–20) as only three studies confirmed low risk of bias for this domain (13,21,22). • Four studies were judged to have a high risk of bias concerning incomplete outcome data (13,15,20,21) and two studies were determined to selectively report data (16,19) while the remaining five studies were determined to have low risk of bias for these two domains (12,14,17,18,22). *Ergebnisse* • All antidiabetic agents were associated with statistically significant reductions in HbA1c (range, 0.55– 1.17%) compared with placebo • When comparing active agents, glibenclamide was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with all other active agents except dulaglutide, glimepiride and liraglutide • Glimepiride was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with empagliflozin and exenatide • Dulaglutide and liraglutide were each associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with exenatide, linagliptin, canagliflozin and empagliflozin; while taspoglutide was associated with significant reductions in HbA1c compared with empagliflozin and exenatide • Of the 10 active therapies evaluated in the network for HbA1c reduction, the therapies which did not significantly reduce HbA1c in comparison to any other active therapy were sitagliptin, linagliptin, exenatide, canagliflozin and empagliflozin



CANA	0.27 (0.03,0.51)	−0.15 (−0.4,0.1)	−0.12 (−0.36,0.12)	0.47 (0.23,0.71)	0.28 (0,0.56)	−0.13 (−0.52,0.26)	0.3 (0.01,0.59)	−0.7 (−0.88,−0.52)	0.07 (−0.17,0.3)	0.17 (−0.08,0.42)
−0.27 (−0.51,−0.03)	DULA	−0.42 (−0.66,−0.18)	−0.39 (−0.53,−0.26)	0.2 (−0.04,0.43)	0.01 (−0.26,0.28)	−0.4 (−0.79,−0.01)	0.03 (−0.26,0.31)	−0.97 (−1.13,−0.81)	−0.2 (−0.43,0.02)	−0.1 (−0.3,0.09)
0.15 (−0.1,0.4)	0.42 (0.18,0.66)	EMPA	0.03 (−0.21,0.27)	0.62 (0.38,0.86)	0.43 (0.15,0.71)	0.02 (−0.37,0.41)	0.45 (0.16,0.74)	−0.55 (−0.73,−0.37)	0.22 (−0.02,0.45)	0.32 (0.07,0.57)
0.12 (−0.12,0.36)	0.39 (0.26,0.53)	−0.03 (−0.27,0.21)	EXEN	0.59 (0.35,0.82)	0.4 (0.13,0.67)	−0.01 (−0.4,0.38)	0.42 (0.13,0.71)	−0.58 (−0.74,−0.41)	0.19 (−0.04,0.42)	0.29 (0.12,0.46)
−0.47 (−0.71,−0.23)	−0.2 (−0.43,0.04)	−0.62 (−0.86,−0.38)	−0.59 (−0.82,−0.35)	GLIB	−0.19 (−0.46,0.08)	−0.6 (−0.99,−0.21)	−0.17 (−0.46,0.12)	−1.17 (−1.33,−1)	−0.4 (−0.46,−0.34)	−0.3 (−0.54,−0.06)
−0.28 (−0.56,0)	−0.01 (−0.28,0.26)	−0.43 (−0.71,−0.15)	−0.4 (−0.67,−0.13)	0.19 (−0.08,0.46)	GLIM	−0.41 (−0.82,0)	0.02 (−0.3,0.34)	−0.98 (−1.2,−0.76)	−0.21 (−0.48,0.05)	−0.11 (−0.39,0.17)
0.13 (−0.26,0.52)	0.4 (0.01,0.79)	−0.02 (−0.41,0.37)	0.01 (−0.38,0.4)	0.6 (0.21,0.99)	0.41 (0,0.82)	LINA	0.43 (0.01,0.85)	−0.57 (−0.92,−0.22)	0.2 (−0.19,0.58)	0.3 (−0.09,0.69)
−0.3 (−0.59,−0.01)	−0.03 (−0.31,0.26)	−0.45 (−0.74,−0.16)	−0.42 (−0.71,−0.13)	0.17 (−0.12,0.46)	−0.02 (−0.34,0.3)	−0.43 (−0.85,−0.01)	LIRA	−1 (−1.24,−0.76)	−0.23 (−0.51,0.05)	−0.13 (−0.42,0.16)
0.7 (0.52,0.88)	0.97 (0.81,1.13)	0.55 (0.37,0.73)	0.58 (0.41,0.74)	1.17 (1,1.33)	0.98 (0.76,1.2)	0.57 (0.22,0.92)	1 (0.76,1.24)	PLC	0.77 (0.61,0.92)	0.87 (0.7,1.04)
−0.07 (−0.3,0.17)	0.2 (−0.02,0.43)	−0.22 (−0.45,0.02)	−0.19 (−0.42,0.04)	0.4 (0.34,0.46)	0.21 (−0.05,0.48)	−0.2 (−0.58,0.19)	0.23 (−0.05,0.51)	−0.77 (−0.92,−0.61)	SITA	0.1 (−0.13,0.33)
−0.17 (−0.42,0.08)	0.1 (−0.09,0.3)	−0.32 (−0.57,−0.07)	−0.29 (−0.46,−0.12)	0.3 (0.06,0.54)	0.11 (−0.17,0.39)	−0.3 (−0.69,0.09)	0.13 (−0.16,0.42)	−0.87 (−1.04,−0.7)	−0.1 (−0.33,0.13)	TASPO

Figure 1 Effect of antidiabetic agents on change in A1c. Therapies are reported in alphabetical order. The values in the matrix represent the weighted mean difference and 95% confidence interval for the row-defining treatment vs. the column-defining treatment. Abbreviations: CANA=canagliflozin; DULA=dulaglutide; EMPA=empagliflozin; EXEN=exenetide; GLIB=glibenclamide; GLIM=glimepiride; LINA=linagliptin; LIRA=liraglutide; PLC=placebo; SITA=sitagliptin; TASPO=taspoglutide

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, the addition of a third agent to stable, optimised metformin plus a TZD in patients with inadequately controlled T2D can be beneficial in treating hyperglycaemia; however, agents reduced HbA1c to differing extents and have varying effects on BW, hypoglycaemia and systolic blood pressure. Therefore, patient-specific characteristics must be considered in selecting an appropriate agent, and patients should be closely monitored for both efficacy and safety.

Heterogeneity and publication bias within the traditional meta-analyses could not be assessed because there were no pair-wise comparisons in which more than two trials were identified. For each end-point analysed in the NMA, we observed minimal heterogeneity in the whole network, as well as no significant statistical inconsistency.

5. *Im Einzelfall*: Hinweise durch FB Med)

A limitation of our NMA was the possibility of heterogeneity and inconsistency in the network. However, we used strict inclusion criteria to limit occurrence, and model diagnostics did not suggest either was of significant concern.

Hou L et al.,

1. **Fragestellung:**

A meta-analysis was conducted of the outcomes of all published

2015 [58].

Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis

RCTs comparing sitagliptin with sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus

2. Methodik:

Population: inclusion of patients with type 2 diabetes who had not been achieving their glycemic targets with metformin monotherapy

Intervention/Komparator: combined metformin and sitagliptin therapy with combined metformin and sulfonylurea therapy in the treatment groups

Endpunkt:

Primary endpoint: mean change HbA1c
Secondaray endpoint: proportion of participants achieving <7% HbA1c body weight, and the occurrence of hypoglycemia

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): studies published in English between January 2000 and December 2012 or published in Chinese between January 1996 and December 2012; Datenbanken: The Medline, Embase, Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure and Chinese Biomedical Literature databases.

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 6 RCTs (n=3,585)

Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool

3. Ergebnisdarstellung:

- Moderate to high quality studies included in meta-analysis

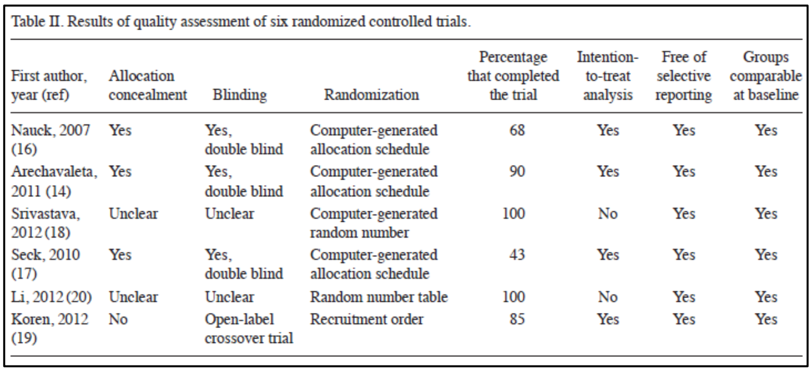


Table II. Results of quality assessment of six randomized controlled trials.

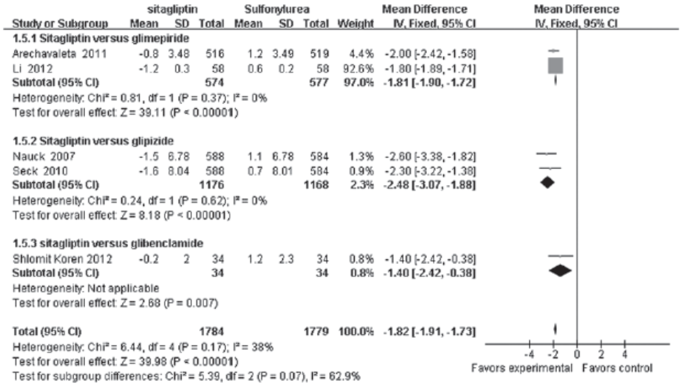
First author, year (ref)	Allocation concealment	Blinding	Randomization	Percentage that completed the trial	Intention-to-treat analysis	Free of selective reporting	Groups comparable at baseline
Nauck, 2007 (16)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	68	Yes	Yes	Yes
Arechavaleta, 2011 (14)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	90	Yes	Yes	Yes
Srivastava, 2012 (18)	Unclear	Unclear	Computer-generated random number	100	No	Yes	Yes
Seck, 2010 (17)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	43	Yes	Yes	Yes
Li, 2012 (20)	Unclear	Unclear	Random number table	100	No	Yes	Yes
Koren, 2012 (19)	No	Open-label crossover trial	Recruitment order	85	Yes	Yes	Yes

<u>Mean change HbA1c</u>

- No significant difference between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups

<u>Body weight:</u>

- metformin plus sitagliptin group was found to experience a significantly greater loss in body weight compared with the metformin plus sulfonylurea group (WMD=-1.82; 95% CI, -1.91 to -1.73; P<0.00001).

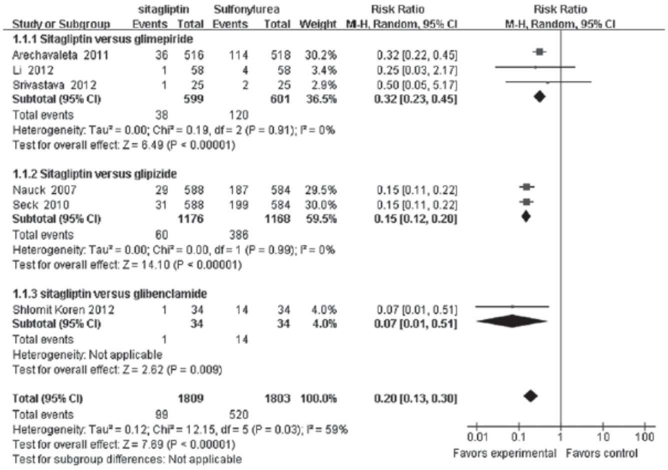


	sitagliptin			Sulfonylurea				Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
1.5.1 Sitagliptin versus glimepiride								
Arechavaleta 2011	-0.8	3.48	516	1.2	3.49	519	4.4%	-2.00 [-2.42, -1.58]
Li 2012	-1.2	0.3	58	0.6	0.2	58	92.6%	-1.80 [-1.89, -1.71]
Subtotal (95% CI)			**574**			**577**	**97.0%**	**-1.81 [-1.90, -1.72]**
Heterogeneity: Chi² = 0.81, df = 1 (P = 0.37); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 39.11 (P < 0.00001)								
1.5.2 Sitagliptin versus glipizide								
Nauck 2007	-1.5	6.78	588	1.1	6.78	584	1.3%	-2.60 [-3.38, -1.82]
Seck 2010	-1.6	8.04	588	0.7	8.01	584	0.9%	-2.30 [-3.22, -1.38]
Subtotal (95% CI)			**1176**			**1168**	**2.3%**	**-2.48 [-3.07, -1.88]**
Heterogeneity: Chi² = 0.24, df = 1 (P = 0.62); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 8.18 (P < 0.00001)								
1.5.3 sitagliptin versus glibenclamide								
Shlomit Koren 2012	-0.2	2	34	1.2	2.3	34	0.8%	-1.40 [-2.42, -0.38]
Subtotal (95% CI)			**34**			**34**	**0.8%**	**-1.40 [-2.42, -0.38]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.68 (P = 0.007)								
Total (95% CI)			**1784**			**1779**	**100.0%**	**-1.82 [-1.91, -1.73]**
Heterogeneity: Chi² = 6.44, df = 4 (P = 0.17); I² = 38%								
Test for overall effect: Z = 39.98 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 5.39, df = 2 (P = 0.07), I² = 62.9%								

Figure 4. Comparison of changes in body weight between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups. SD, standard deviation; CI, confidence interval.

Hypoglycemic events

- metformin plus sitagliptin group was found to experience significantly fewer hypoglycemic events compared with the metformin plus sulfonylurea group (RR=0.20; 95% CI, 0.13-0.30; P<0.00001)



	sitagliptin		Sulfonylurea			Risk Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Sitagliptin versus glimepiride						
Arechavaleta 2011	36	516	114	518	30.2%	0.32 [0.22, 0.45]
Li 2012	1	58	4	58	3.4%	0.25 [0.03, 2.17]
Srivastava 2012	1	25	2	25	2.9%	0.50 [0.05, 5.17]
Subtotal (95% CI)		**599**		**601**	**36.5%**	**0.32 [0.23, 0.45]**
Total events	38		120			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.19, df = 2 (P = 0.91); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 6.49 (P < 0.00001)						
1.1.2 Sitagliptin versus glipizide						
Nauck 2007	29	588	187	584	29.5%	0.15 [0.11, 0.22]
Seck 2010	31	588	199	584	30.0%	0.15 [0.11, 0.22]
Subtotal (95% CI)		**1176**		**1168**	**59.5%**	**0.15 [0.12, 0.20]**
Total events	60		386			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 14.10 (P < 0.00001)						
1.1.3 sitagliptin versus glibenclamide						
Shlomit Koren 2012	1	34	14	34	4.0%	0.07 [0.01, 0.51]
Subtotal (95% CI)		**34**		**34**	**4.0%**	**0.07 [0.01, 0.51]**
Total events	1		14			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.62 (P = 0.009)						
Total (95% CI)		**1809**		**1803**	**100.0%**	**0.20 [0.13, 0.30]**
Total events	99		520			
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 12.15, df = 5 (P = 0.03); I² = 59%						
Test for overall effect: Z = 7.69 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

Figure 5. Comparison of occurrence of hypoglycemic events between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups. M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren:

Metformin plus sitagliptin therapy may decrease HbA1c values in patients with type 2 diabetes mellitus who are not achieving their glycemic targets with metformin monotherapy in a manner similar to metformin plus sulfonylurea therapy, whilst posing a lower risk of hypoglycemia, and yielding a more beneficial effect on body weight.

Amate JM et al., 2015 [3].

Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in

Fragestellung:

Our review analyses the studies that have specifically compared the association iDPP4/metformin with glimepiride/metformin, both in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus (DM2).

Methodik:

Population: Patients should…have a diagnosis of DM2, be on treatment with a stable dose of metformin for at least three months.

second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis

Intervention/Komparator: glimepiride versus any inhibitor of dipeptylpeptidase 4 (iDPP4) both used together with metfpomin

Endpunkte: HbA1c (%), FPG, patients achieving the therapeutic objective of HbA1c <7%, treatment dropouts due to lack of effectiveness and rescue treatments needed; safety endpoints: variables included were as follows: weight variation at the end of treatment; presentation of any type of adverse event; presentation of serious adverse events; patients who experienced any type of hypoglycaemia; patients who experienced severe hypoglycaemia; treatments suspended due to adverse effects; and deaths for any reason

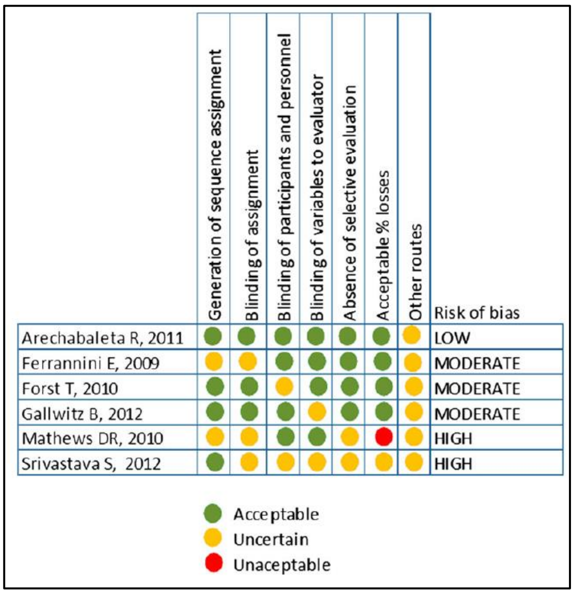
Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane libarary database, Medline via Pubmed until 31 December 2013

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 6 RCTs (n=5,637 patients)

Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool

Ergebnisdarstellung:

<u>Qualitätsbewertung</u>



	Generation of sequence assignment	Blinding of assignment	Blinding of participants and personnel	Blinding of variables to evaluator	Absence of selective evaluation	Acceptable % losses	Other routes	Risk of bias
Arechabaleta R, 2011	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	LOW
Ferrannini E, 2009	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	MODERATE
Forst T, 2010	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	MODERATE
Gallwitz B, 2012	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢	🟡	MODERATE
Mathews DR, 2010	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🔴	🟡	HIGH
Srivastava S, 2012	🟢	🟡	🟡	🟡	🟡	🟡	🟡	HIGH

🟢 Acceptable
🟡 Uncertain
🔴 Unaceptable

<u>Effectiveness</u>

Reduction in HbA1c levels: (4 trials)

- Patients treated with glimepiride have a 12% greater reduction compared with those treated with iDPP4, WMD –0.12 (CI: -0.16, -0.07)

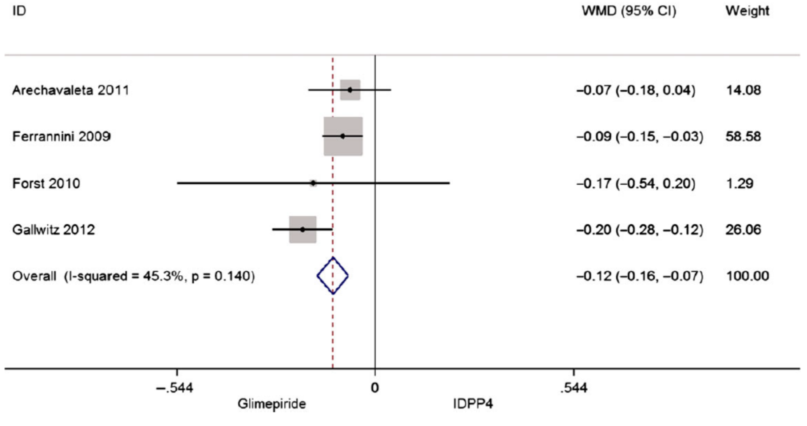


Figure 3 Meta-analysis of HbA1c (%) reduction after treatment

Proportion of patients achieving the objective of HbA1c < 7%: (3 trials)

- meta-analysis shows a favourable result for glimepiride versus IDDP4, OR: 1.14 (CI: 1.01, 1.28; I2 = 13.5%).

FPG (fasting plasma glucose) variation

- glimepiride/metformin produces a reduction 0.21 mmol/l greater than with iDPP4/metformin (I^2 = 17.4%).

Dropouts because of lack of effectiveness

- there are significantly fewer dropouts, 50%, in the glimepiride group compared with the iDPP4 group

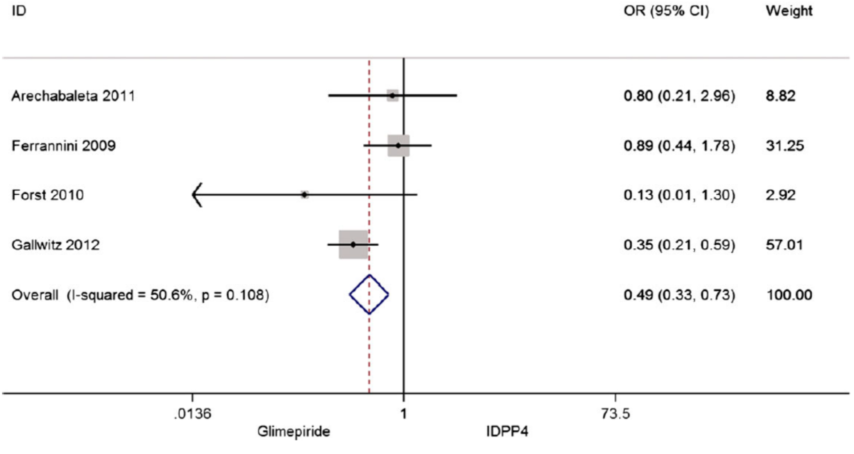


Figure 4 Risk of dropout because of the lack of effectiveness

Need for rescue treatments (2 trials)

- in the group treated with glimepiride/metformin, the risk of needing rescue treatments is 20% less than in the iDPP4/metformin group (OR: 0.80, 95% CI: 0.65, 0.99; I2 = 0.0%).

<u>Safety</u>

Weight variation

- The greatest weight reduction, that corresponds to a difference of 1.63% from the basal level, is seen with the treatment of linagliptine after 104 weeks, while the greatest increase, which is 1.76% compared with the basal weight, is observed after 52

	weeks of treatment with glimepiride. • The overall difference between the increase in weight experienced in the groups treated with glimepiride and the decrease in weight observed in those treated with iDPP4 is 2.1 kg (95% CI: 1.78, 2.24; I2 = 74.3%). *Hypoglycaemia (4 trials):* • patients treated with glimepiride: there are more cases of patients suffering from hypoglycaemia than in those treated with IDPP4: OR: 5.07 (95% CI: 4.33, 5.93; I2 = 59.2%) *Discontinuation caused by adverse events (4 trials):* • greater proportion in the group treated with glimepiride, OR: 1.45 (95% CI: 1.17, 1.81; I2 = 69.2%). *Deaths for any reason:* • The combined analysis does not show any difference
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: A greater effectiveness is seen in the glimepiride/metformin association, which should not be diminished by slight differences in adverse effects, with absence of severe hypoglycaemia in over 98% of patients under treatment.
Orme M et al., 2014 [112]. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy	1. **Fragestellung** The primary objective of this study was to estimate the relative effect of the novel agent dapagliflozin versus existing classes of anti-diabetes therapy on key outcomes of interest, including HbA1c, weight, systolic blood pressure, and hypoglycaemia, when used as add-on treatments to sulfonylureas (SUs) for patients with T2DM inadequately controlled by SU monotherapy with diet and exercise.
	2. **Methodik** **Population:** T2DM patients, who despite receiving a stable dose of sulfonylurea (SU) monotherapy for at least 8 weeks (at half the maximum dose or maximum tolerable dose), had inadequate glycaemic control. **Intervention/ Komparator:** Pharmacological therapies that would be added to a SU in clinical practice when SU monotherapy does not provide adequate glycaemic control/ Active arms: Dual therapies of interest namely drugs/doses licensed in the EU, as a dual therapy in combination with a SU and as used in clinical practice **Endpunkt:** mean change in HbA1c from baseline, mean change in weight from baseline, mean change in systolic blood pressure from baseline, proportion (number) of patients experiencing at least 1 hypoglycaemia episode **Suchzeitraum:** Syst. Literaturrecherche (bis April 2013) **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 5 RCTs

(k.A.)

Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

3. Ergebnisdarstellung

⇒ *The quality assessment of the included studies indicated a low risk of bias overall*

⇒ **5 Studien:** DPP-4 inhibitors (3 studies), GLP-1 analogues (1 study) and SGLT2 inhibitors (1 study)

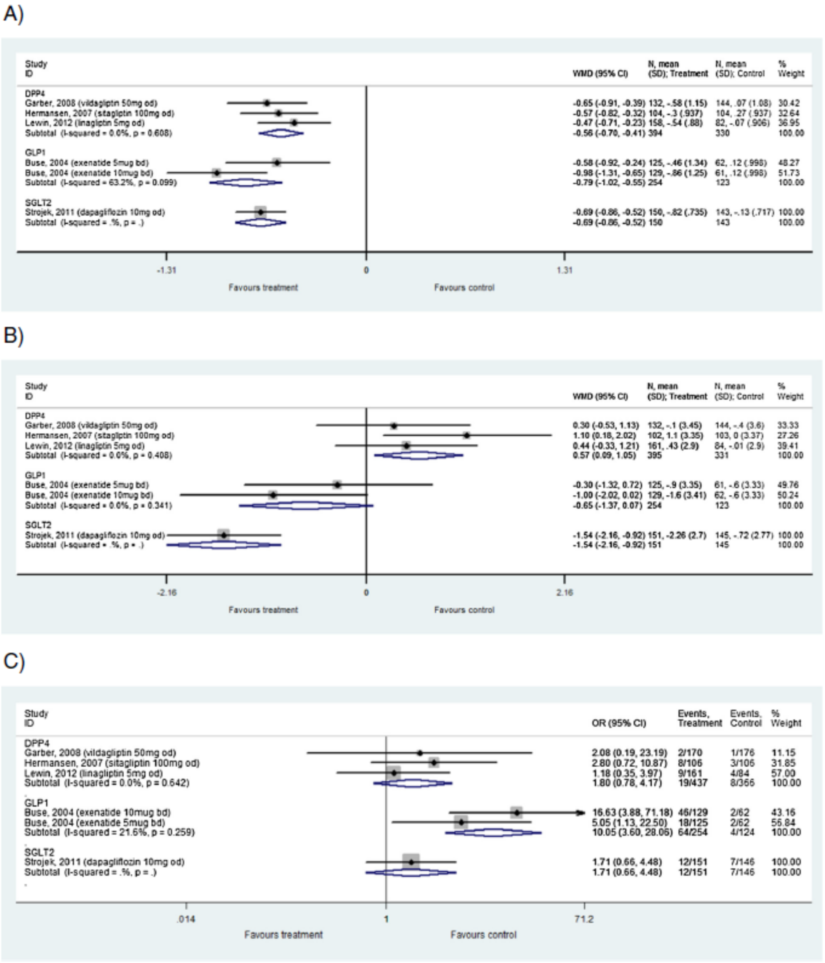


Figure 3 Direct meta-analysis forest plots versus placebo-control. A) HbA1c weighted mean difference, **B)** weight (kg) weighted mean difference, **C)** hypoglycaemia odds ratio; CI, confidence interval; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; GLP-1, glucagon-like peptide-1 analogues; N, number of patients; OR, odds ratio; SD, standard deviation; SGLT2, sodium glucose co-transporter 2 inhibitors; WMD, weighted mean difference.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Dapagliflozin, the first-in-class SGLT2 inhibitor was compared with 2 classes of anti-diabetes treatments licensed in the EU for use as add-on therapy to SUs for patients with T2DM in the current NMAs.
- All 3 classes of treatment provided better short-term glycaemic control when used in combination with an SU compared to SU monotherapy, with no significant differences between classes. However, NMA revealed that there were differences between

	dapagliflozin and the other classes of treatment in terms of impact on weight (dapagliflozin compared to DPP-4 inhibitors) and incidence of hypoglycaemia (dapagliflozin compared to GLP-1 analogues). Careful consideration and comparison of drug class risk-benefits should be made when selecting appropriate add-on drug combinations for the treatment of T2DM. 5. *Im Einzelfall*: Hinweise durch FB Med *This study was funded by Bristol-Myers Squibb Rueil-Malmaison, France and AstraZeneca, Brussels, Belgium. MO is a paid consultant of Bristol-Myers Squibb. PF, IDL, GW and MR are employees of Bristol-Myers Squibb. IDL and GW are also shareholders of Bristol-Myers Squibb. RT was an employee of AstraZeneca throughout the duration of the study.*
Zhang Y et al., 2014 [130]. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.	**1. Fragestellung** In the present study, a meta-analysis of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas as monotherapy or as add-on therapy especially to metformin, in adult patients with T2DM.
	2. Methodik **Population:** Pat. mit DM Typ 2 **Intervention/Komparator:** DPP-4 inhibitors, sulfonylureas **Endpunkt:** HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥18 Wochen **Suchzeitraum:** Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982) **Qualität der Studien/Risk of Bias:** Jadad scale
	3. Ergebnisdarstellung ***Qualitätsbewertung*** The score was not used as a criterion for the selection of trials, whereas some items were used only for descriptive purposes. **HbA1c change, 12 trials (n=6772)** The mean changes from baseline in HbA1c were significantly smaller with DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas with a difference of mean changes in HbA1c (sulfonylureas–DPP-4 inhibitors) of 0.105 and 95% CI 0.103 to 0.107, p<0.0001. When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c<7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c<7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), p=0.03. **Body weight, 12 trials (n=9502)** Compared with sulfonylureas, the mean decreases from baseline in

	body weight were significantly greater with DPP-4 inhibitors: (95% CI) changes (kg): -1.652; 95% CI -1.658 to -1.646, p<0.0001. **Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975)** MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors **total adverse events, 12 trials (n=9840)** MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors
	4. Fazit der Autoren Because most of the studies used in our meta-analysis are short in duration and the longest duration is 2 years, therefore, we could not achieve a conclusion on long-term durability and safety (≥4 years) to see which one is more desirable. Because the dosage of DPP-4 inhibitors is stable and does not need titration while the dosage of sulfonylureas is changeable and usually needs up-titration, it is difficult to say which dosage of sulfonylureas is comparative to the DPP-4 inhibitors and has less episode of hypoglycaemia than DPP-4 inhibitors.
Zhang Q et al., 2014 [129]. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyse	**1. Fragestellung** The present study systematically reviews this important aspect of T2DM management and üerforms a meta-analysis of RCTs in order to assess various parameters of SGLT-2 inhibitor efficacy and safety when added to ongoing metformin therapy.
	2. Methodik **Population:** Pat. mit DM Typ 2 **Intervention:** SGLT-2 inhibitors in combination with metformin (hereinafter SGLT-2 inhibitor–MET) **Komparator:** placebo-controlled or metformin-only (herein after placebo-MET) **Endpunkt:** HbA1c, FPG, Gewicht **Suchzeitraum:** Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 7 (n=2847) **Qualität der Studien/Risk of bias:** Jadad scale
	3. Ergebnisse: ***Qualitätsbewertung*** An assessment of the quality of the included RCTs according to Jadad scale was generally good. SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo *HbA1c* In comparison with placebo-MET, the SGLT-2 inhibitor–MET combination therapy resulted in significant HbA1c decline in 12–24 week duration, to less extent after 1 year (-0.37 [-0.77, 0.03]; P = 0.07)

but not by 2 year (-0.41 [-1.09, 0.28]; P = 0.24) duration.

duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogenity (I^2)
After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, -0.27]	<0.00001	85%
After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%
After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28	80%

Body weight

duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Hetero-genity (I^2)
After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, -1.88	<0.00001	35%
After 1 year	3 (n=659)	-2.60 [-3.17, -2.03]	<0.00001	0%
After 2 years	2 (n=465)	-3.03 [-3.90, -2.16]	<0.00001	0%

Adverse event: The prevalence of 'at least one study-related AE' was 13% in the control group and 18% in the treated group

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.

Eng C et al., 2014 [15].

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung:

To assess the effect of combination treatment with a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist and basal insulin on glycaemic control, hypoglycaemia, and weight gain in patients with type 2 diabetes

2. Methodik:

Population: adults with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment versus another treatment strategy

Endpunkt: changes in glycated haemoglobin (HbA1c); proportion of participants with an HbA1c of 7.0% or lower at the end of the intervention period; number of participants with any hypoglycaemic episode

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Jan 1, 1950, and July 29, 2014, Datenbanken: Embase, PubMed, Cochrane, Web of Knowledge, FDA.gov, and ClinicalTrials.gov

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 15 studies (N=4,348)

Qualität der Studien/Risk of bias: by two reviewer according to

PRISMA

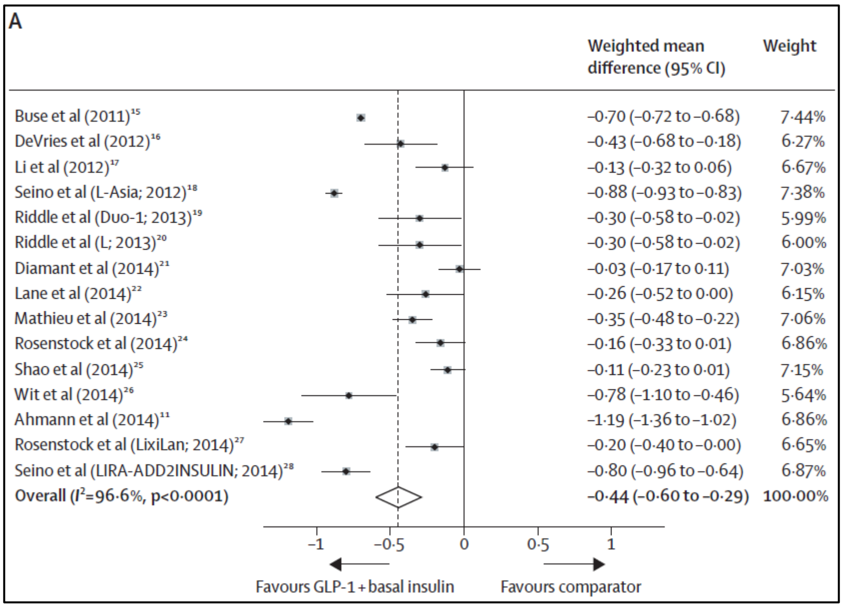
3. Ergebnisdarstellung

All 15 randomised controlled trials reported adequate randomisation, none was stopped early, and 12 were multicentre. However, eight studies did not specify whether data collectors and outcome assessors were masked to treatment allocation and only two were not funded by industry.(more specific information in Anhang 3)

Six trials compared GLP-1 agonist with placebo on a background of basal insulin with or without oral anti-diabetic drugs; three trials compared patients with or without GLP-1 agonist on a background of insulin (basal insulin alone or with bolus insulin) with or without oral anti-diabetic drugs; and one study compared basal insulin with no basal insulin on a background of GLP-1 agonist with metformin. One trial compared the combination treatment to basal insulin plus a single daily injection of bolus insulin and one compared pre-mixed GLP-1 agonist plus basal insulin (LixiLan) versus placebo on a background of metformin. Three trials compared basal insulin and GLP-1 agonist combination treatment versus intensive basal-bolus insulin regimens. (siehe Anhang 3)

<u>Comparison between other anti-diabetic treatments and GLP-1 agonist and basal insulin combination:</u>

HbA1c:



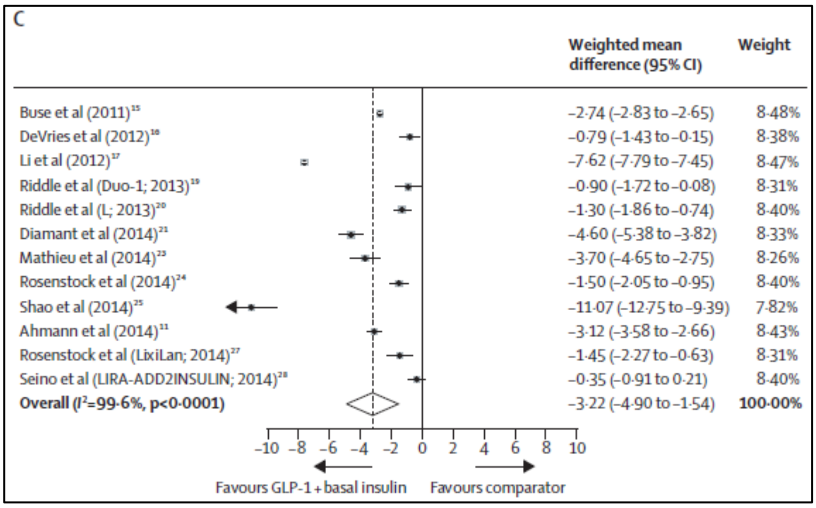
Compared with other anti-diabetic treatments, GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment yielded an improved mean reduction in glycated haemoglobin (HbA1c) of –0.44% (95% CI –0.60 to –0.29), an improved likelihood of achieving the target HbA1c of 7.0% or lower (relative risk [RR] 1.92; 95% CI 1.43 to 2.56),

Hypoglycemia

Compared with other anti-diabetic treatments, GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment yielded no increased relative risk of hypoglycaemia (0.99; 0.76 to 1.29)

Body weight

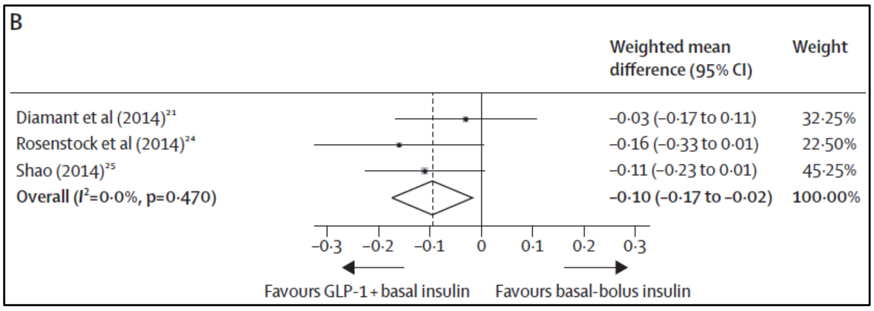
mean reduction in weight of –3.22 kg (–4.90 to –1.54) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin combination



__Comparison between other basal insulin regimens and GLP-1 agonist and basal insulin combination__

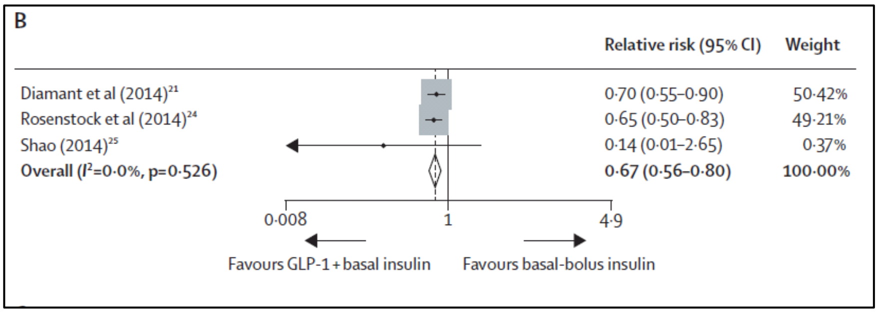
HbA1c:

Significant reduction ob HbA1c of –0.1% (–0.17 to –0.02) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin,



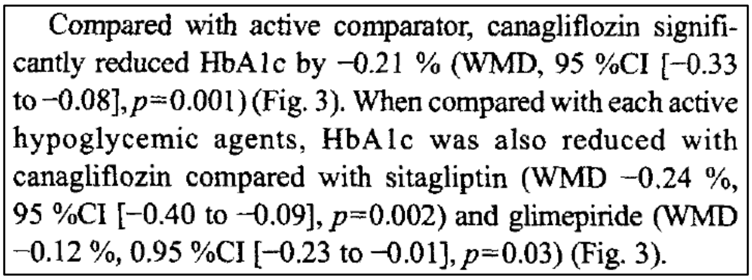
Hypoglycemia:

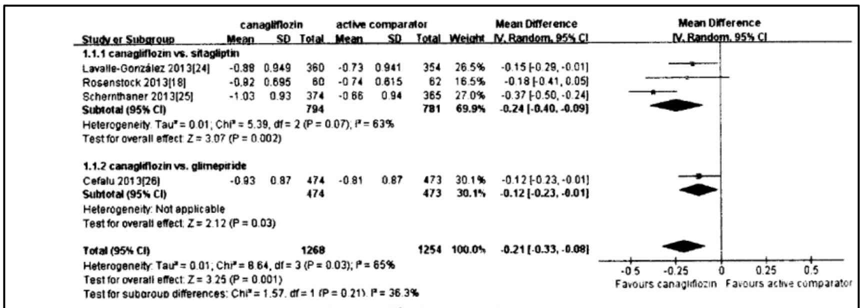
lower relative risk of hypoglycaemia (0.67, 0.56 to 0.80) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin



Body weight:

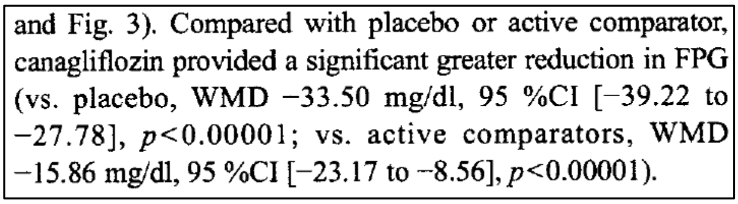
reduction in mean weight (–5.66 kg; –9.8 to –1.51) in favour for GLP-1 agonist

	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment can enable achievement of the ideal trifecta in diabetic treatment: robust glycaemic control with no increased hypoglycaemia or weight gain. This combination is thus a potential therapeutic strategy that could improve the management of patients with type 2 diabetes
Yang XP et al., 2014 [127]. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis	**1. Fragestellung** We conduct a systematic review and meta-analysis to summarize the benefits and harms of canagliflozin in T2DM either as monotherapy or as add-on treatment.
	2. Methodik **Population:** Pat. mit DM Typ 2 (2nd-line treatment) **Intervention/ Komparator:** any use of canagliflozin in dual or triple therapy or monotherapy/ placebo or active comparator **Endpunkt:** HbA1c, FPG, body weight, HOMA2-%β, blood pressure, plasma lipids, AEs **Suchzeitraum:** Syst. Literaturrecherche (bis Januar 2014) **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 10 RCTs **Quality Assessment/Risk of bias:** Cochrane Handbook risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung ***<u>Qualitätsbewertung</u>*** • alle Studien haben ein geringes Bias-Risiko • 2 RCTs: random sequence generation and allocation concealment unclear • All studies were funded by industry **Darstellung ausschließlich von Canagliflozin vs. active comparator)** *<u>HbA1c</u>* Compared with active comparator, canagliflozin significantly reduced HbA1c by −0.21 % (WMD, 95 %CI [−0.33 to −0.08], p=0.001) (Fig. 3). When compared with each active hypoglycemic agents, HbA1c was also reduced with canagliflozin compared with sitagliptin (WMD −0.24 %, 95 %CI [−0.40 to −0.09], p=0.002) and glimepiride (WMD −0.12 %, 0.95 %CI [−0.23 to −0.01], p=0.03) (Fig. 3).



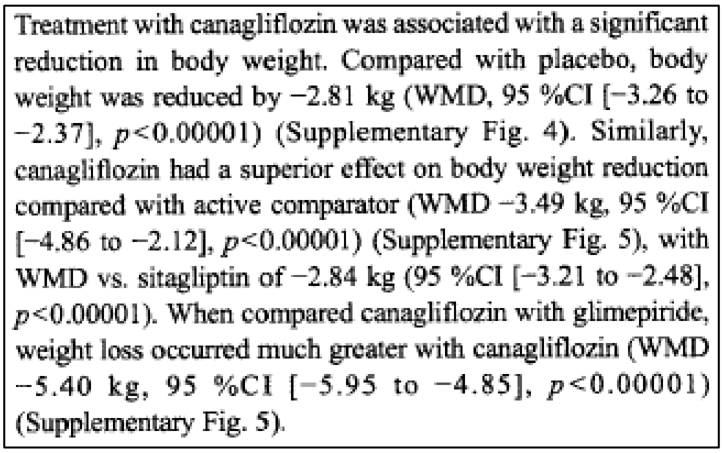
Study or Subgroup	canagliflozin Mean	canagliflozin SD	canagliflozin Total	active comparator Mean	active comparator SD	active comparator Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.1 canagliflozin vs. sitagliptin								
Lavalle-González 2013[24]	-0.88	0.949	360	-0.73	0.941	354	26.5%	-0.15 [-0.29, -0.01]
Rosenstock 2013[18]	-0.92	0.695	60	-0.74	0.615	62	16.5%	-0.18 [-0.41, 0.05]
Schernthaner 2013[25]	-1.03	0.93	374	-0.66	0.94	365	27.0%	-0.37 [-0.50, -0.24]
Subtotal (95% CI)			**794**			**781**	**69.9%**	**-0.24 [-0.40, -0.09]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 5.39, df = 2 (P = 0.07); I² = 63%								
Test for overall effect: Z = 3.07 (P = 0.002)								
1.1.2 canagliflozin vs. glimepiride								
Cefalu 2013[26]	-0.93	0.87	474	-0.81	0.87	473	30.1%	-0.12 [-0.23, -0.01]
Subtotal (95% CI)			**474**			**473**	**30.1%**	**-0.12 [-0.23, -0.01]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.12 (P = 0.03)								
Total (95% CI)			**1268**			**1254**	**100.0%**	**-0.21 [-0.33, -0.08]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 8.64, df = 3 (P = 0.03); I² = 65%								
Test for overall effect: Z = 3.25 (P = 0.001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 1.57, df = 1 (P = 0.21), I² = 36.3%								

Fig. 3 Meta-analysis for HbA1c change from baseline, canagliflozin versus active comparator



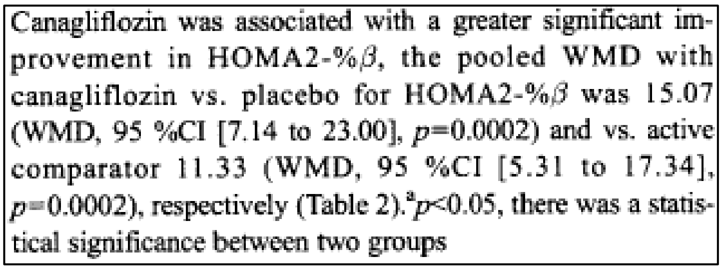
and Fig. 3). Compared with placebo or active comparator, canagliflozin provided a significant greater reduction in FPG (vs. placebo, WMD −33.50 mg/dl, 95 %CI [−39.22 to −27.78], $p<0.00001$; vs. active comparators, WMD −15.86 mg/dl, 95 %CI [−23.17 to −8.56], $p<0.00001$).

Body weight



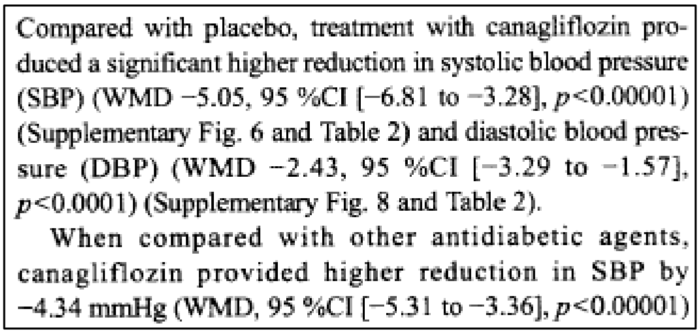
Treatment with canagliflozin was associated with a significant reduction in body weight. Compared with placebo, body weight was reduced by −2.81 kg (WMD, 95 %CI [−3.26 to −2.37], $p<0.00001$) (Supplementary Fig. 4). Similarly, canagliflozin had a superior effect on body weight reduction compared with active comparator (WMD −3.49 kg, 95 %CI [−4.86 to −2.12], $p<0.00001$) (Supplementary Fig. 5), with WMD vs. sitagliptin of −2.84 kg (95 %CI [−3.21 to −2.48], $p<0.00001$). When compared canagliflozin with glimepiride, weight loss occurred much greater with canagliflozin (WMD −5.40 kg, 95 %CI [−5.95 to −4.85], $p<0.00001$) (Supplementary Fig. 5).

HOMA2-%β



Canagliflozin was associated with a greater significant improvement in HOMA2-%β, the pooled WMD with canagliflozin vs. placebo for HOMA2-%β was 15.07 (WMD, 95 %CI [7.14 to 23.00], $p=0.0002$) and vs. active comparator 11.33 (WMD, 95 %CI [5.31 to 17.34], $p=0.0002$), respectively (Table 2).$^{a}p<0.05$, there was a statistical significance between two groups

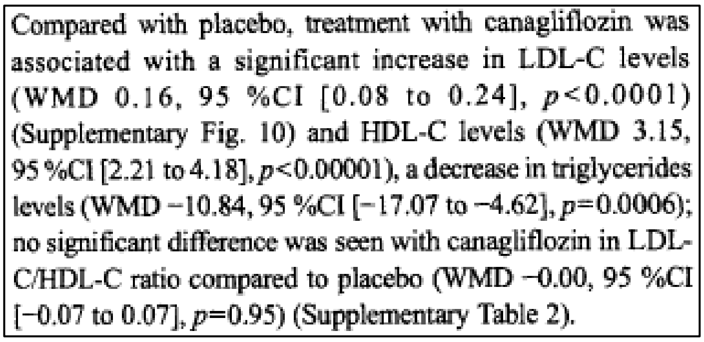
Blood-pressure



Compared with placebo, treatment with canagliflozin produced a significant higher reduction in systolic blood pressure (SBP) (WMD −5.05, 95 %CI [−6.81 to −3.28], $p<0.00001$) (Supplementary Fig. 6 and Table 2) and diastolic blood pressure (DBP) (WMD −2.43, 95 %CI [−3.29 to −1.57], $p<0.0001$) (Supplementary Fig. 8 and Table 2).

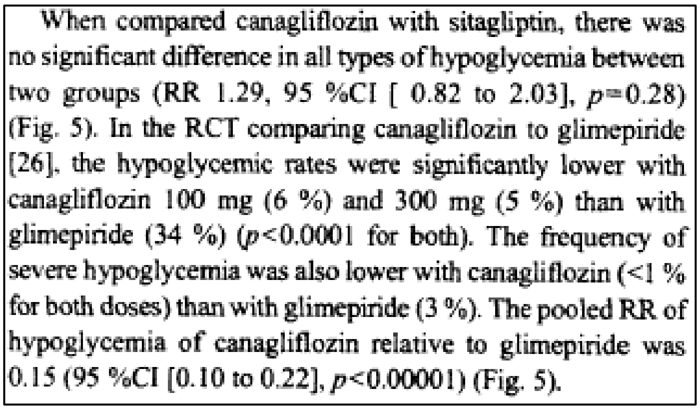
When compared with other antidiabetic agents, canagliflozin provided higher reduction in SBP by −4.34 mmHg (WMD, 95 %CI [−5.31 to −3.36], $p<0.00001$)

Plasmalipids



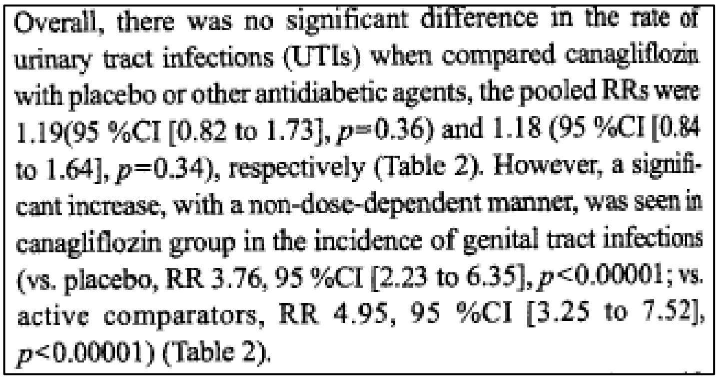
Compared with placebo, treatment with canagliflozin was associated with a significant increase in LDL-C levels (WMD 0.16, 95 %CI [0.08 to 0.24], $p<0.0001$) (Supplementary Fig. 10) and HDL-C levels (WMD 3.15, 95 %CI [2.21 to 4.18], $p<0.00001$), a decrease in triglycerides levels (WMD −10.84, 95 %CI [−17.07 to −4.62], $p=0.0006$); no significant difference was seen with canagliflozin in LDL-C/HDL-C ratio compared to placebo (WMD −0.00, 95 %CI [−0.07 to 0.07], $p=0.95$) (Supplementary Table 2).

AEs: Hpoglycemia



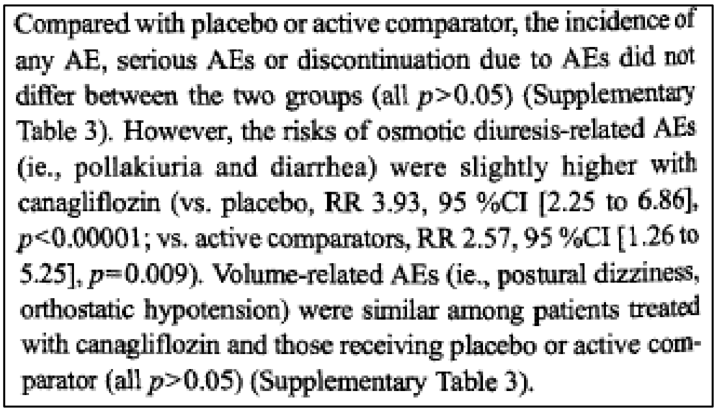
When compared canagliflozin with sitagliptin, there was no significant difference in all types of hypoglycemia between two groups (RR 1.29, 95 %CI [0.82 to 2.03], $p=0.28$) (Fig. 5). In the RCT comparing canagliflozin to glimepiride [26], the hypoglycemic rates were significantly lower with canagliflozin 100 mg (6 %) and 300 mg (5 %) than with glimepiride (34 %) ($p<0.0001$ for both). The frequency of severe hypoglycemia was also lower with canagliflozin (<1 % for both doses) than with glimepiride (3 %). The pooled RR of hypoglycemia of canagliflozin relative to glimepiride was 0.15 (95 %CI [0.10 to 0.22], $p<0.00001$) (Fig. 5).

AEs: urinary tract infections and genital tract infections



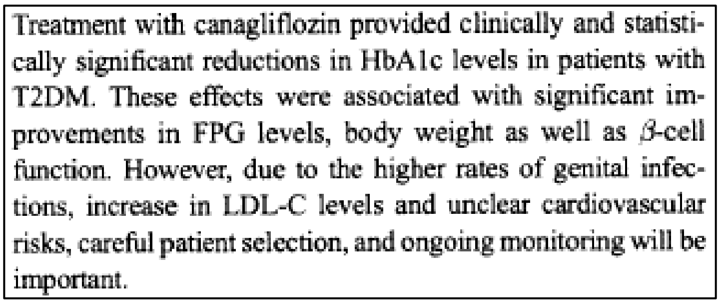
Overall, there was no significant difference in the rate of urinary tract infections (UTIs) when compared canagliflozin with placebo or other antidiabetic agents, the pooled RRs were 1.19(95 %CI [0.82 to 1.73], $p=0.36$) and 1.18 (95 %CI [0.84 to 1.64], $p=0.34$), respectively (Table 2). However, a significant increase, with a non-dose-dependent manner, was seen in canagliflozin group in the incidence of genital tract infections (vs. placebo, RR 3.76, 95 %CI [2.23 to 6.35], $p<0.00001$; vs. active comparators, RR 4.95, 95 %CI [3.25 to 7.52], $p<0.00001$) (Table 2).

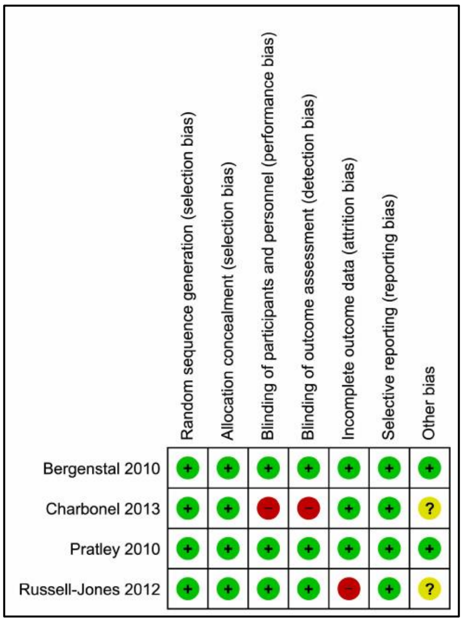
AEs: others



Compared with placebo or active comparator, the incidence of any AE, serious AEs or discontinuation due to AEs did not differ between the two groups (all $p>0.05$) (Supplementary Table 3). However, the risks of osmotic diuresis-related AEs (ie., pollakiuria and diarrhea) were slightly higher with canagliflozin (vs. placebo, RR 3.93, 95 %CI [2.25 to 6.86], $p<0.00001$; vs. active comparators, RR 2.57, 95 %CI [1.26 to 5.25], $p=0.009$). Volume-related AEs (ie., postural dizziness, orthostatic hypotension) were similar among patients treated with canagliflozin and those receiving placebo or active comparator (all $p>0.05$) (Supplementary Table 3).

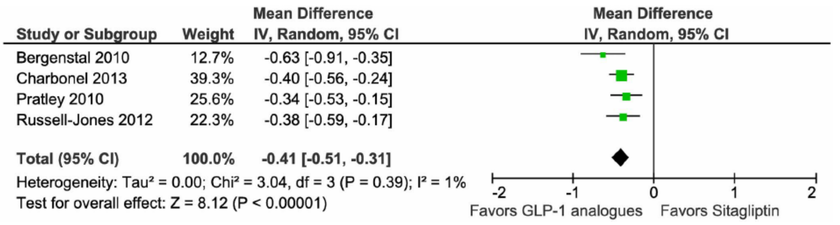
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

	 Treatment with canagliflozin provided clinically and statistically significant reductions in HbA1c levels in patients with T2DM. These effects were associated with significant improvements in FPG levels, body weight as well as β-cell function. However, due to the higher rates of genital infections, increase in LDL-C levels and unclear cardiovascular risks, careful patient selection, and ongoing monitoring will be important.
Wang T et al., 2014 [125]. Comparison of GLP-1 Analogues versus Sitagliptin in the Management of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Studies	1. **Fragestellung** The main objective of this meta-analysis was to assess the efficacy and safety of GLP-1 analogues compared to the DPP-4 inhibitors in the management of patients with T2DM
	2. **Methodik** **Population:** Pat. mit DM Typ 2 (2nd-line treatment) **Intervention/ Komparator:** GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors as monotherapy or add-on therapy to metformin **Endpunkt:** Pimary: HbA1c; Sekundary: body weight, fasting and postprandial plasma glucose values, percentage of patients achieving a HbA1C 7%, blood pressure (systolic and diastolic) and lipid parameters (total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglyceride levels). Safety outcomes extracted included withdrawal rates from any adverse events that documented incidence of hypoglycemia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, urinary tract infection (UTI), upper respiratory infection (URTI), nasopharyngitis, and headache **Suchzeitraum:** Syst. Literaturrecherche (bis Januar 2014) **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 5 RCTs **Quality Assessment/Risk of bias:** Cochrane Collaboration's risk of bias tool
	3. **Ergebnisdarstellung**



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bergenstal 2010	+	+	+	+	+	+	+
Charbonel 2013	+	+	−	−	+	+	?
Pratley 2010	+	+	+	+	+	+	+
Russell-Jones 2012	+	+	+	+	−	+	?

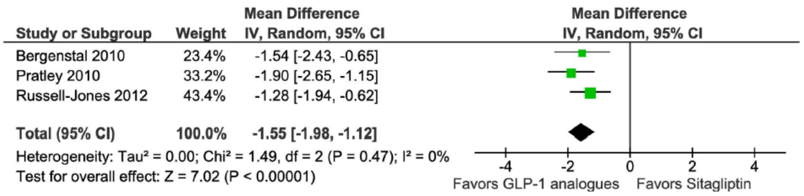
All 4 trials directly compared GLP-1 analogues groups with sitagliptin



Study or Subgroup	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Bergenstal 2010	12.7%	-0.63 [-0.91, -0.35]
Charbonel 2013	39.3%	-0.40 [-0.56, -0.24]
Pratley 2010	25.6%	-0.34 [-0.53, -0.15]
Russell-Jones 2012	22.3%	-0.38 [-0.59, -0.17]
Total (95% CI)	**100.0%**	**-0.41 [-0.51, -0.31]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.04, df = 3 (P = 0.39); I² = 1%
Test for overall effect: Z = 8.12 (P < 0.00001)

Figure 3. Meta-analysis of change in HbA1C (%) in included trials using random effects model.
doi:10.1371/journal.pone.0103798.g003

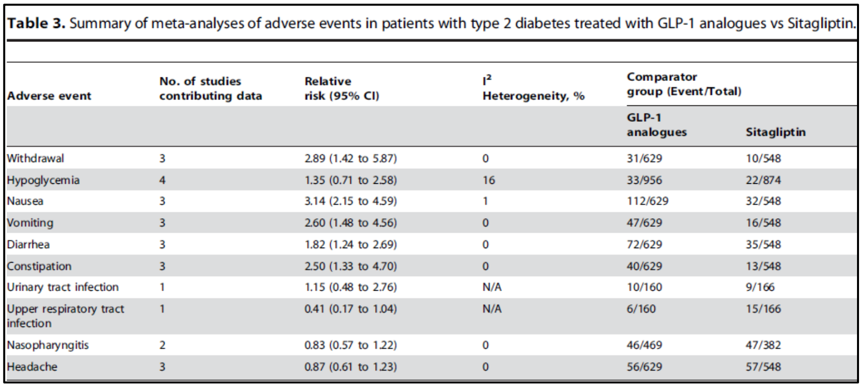


Study or Subgroup	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Bergenstal 2010	23.4%	-1.54 [-2.43, -0.65]
Pratley 2010	33.2%	-1.90 [-2.65, -1.15]
Russell-Jones 2012	43.4%	-1.28 [-1.94, -0.62]
Total (95% CI)	**100.0%**	**-1.55 [-1.98, -1.12]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.49, df = 2 (P = 0.47); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 7.02 (P < 0.00001)

Figure 5. Meta-analysis of change in body weight (kg) of included trials using random effects model.
doi:10.1371/journal.pone.0103798.g005

Table 3. Summary of meta-analyses of adverse events in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 analogues vs Sitagliptin.



Adverse event	No. of studies contributing data	Relative risk (95% CI)	I^2 Heterogeneity, %	Comparator group (Event/Total)	
				GLP-1 analogues	Sitagliptin
Withdrawal	3	2.89 (1.42 to 5.87)	0	31/629	10/548
Hypoglycemia	4	1.35 (0.71 to 2.58)	16	33/956	22/874
Nausea	3	3.14 (2.15 to 4.59)	1	112/629	32/548
Vomiting	3	2.60 (1.48 to 4.56)	0	47/629	16/548
Diarrhea	3	1.82 (1.24 to 2.69)	0	72/629	35/548
Constipation	3	2.50 (1.33 to 4.70)	0	40/629	13/548
Urinary tract infection	1	1.15 (0.48 to 2.76)	N/A	10/160	9/166
Upper respiratory tract infection	1	0.41 (0.17 to 1.04)	N/A	6/160	15/166
Nasopharyngitis	2	0.83 (0.57 to 1.22)	0	46/469	47/382
Headache	3	0.87 (0.61 to 1.23)	0	56/629	57/548

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results demonstrate that compared to sitagliptin, GLP-1 analogues are more efficacious for glycemic control and weight loss, but not better in reducing blood pressure and lipid profile; and GLP-1

	analogues have a higher incidence of gastrointestinal adverse events and similar hypoglycemic events compared to sitagliptin. For less common adverse events, GLP-1 analogues and sitagliptin have a similar incidence of headache, UTI, URTI, and nasopharyngitis. If weight loss is not a particular concern and only a small decrease in A1C is required, a DPP-4 inhibitor may be better choice.
Tricco AC et al., 2014 [123]. Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis	**1. Fragestellung** To evaluate the effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors versus intermediate-acting insulin for adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and poor glycaemic control despite treatment with two oral agents.
	2. Methodik **Population:** Third-line treatment of adults with T2DM and HbA1c ≥6.5%. Third-line treatment defined as when the study examined the use of two oral antihyperglycaemic agents among all patients, plus the addition of a DPP-4 inhibitor, intermediate-acting insulin or placebo (ie, three agents in total per group). **Intervention:** DPP-4 inhibitors (eg, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and linagliptin) **Komparator: i**ntermediate-acting insulin (eg, NPH), no treatment or placebo **Endpunkte** HbA1c, healthcare utilisation (eg, emergency department visits), body weight, fractures, quality of life, microvascular complications (retinopathy, neuropathy, nephropathy), macrovascular complications (cardiovascular disease,stroke/transient ischaemic attack, peripheral vascular disease), all-cause mortality, harms (including infection, pancreatic cancer, severe hypoglycaemia, serious hyperglycaemia and body weight), cost and cost-effectiveness **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** 12/2012, Datenbanken: MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, clinical trial registries (eg, WHO International Clinical Trials Search Portal) and drug manufacturer sites from inception. **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 10 (n=2967) **Qualitätsbewertung der Studien:** • Cochrane risk of bias tool • McMaster Quality Assessment Scale of Harms (McHarm) tool Clinical, methodological and statistical (eg, I2 statistic) heterogeneity were considered. Bayesian random effects network meta-analysis (NMA) for HbA1c ***Sonstige methodische Hinweise***

	Protocol registered with PROSPERO registry (CRD42013003624)

3. Ergebnisdarstellung

<u>Studienqualität:</u>

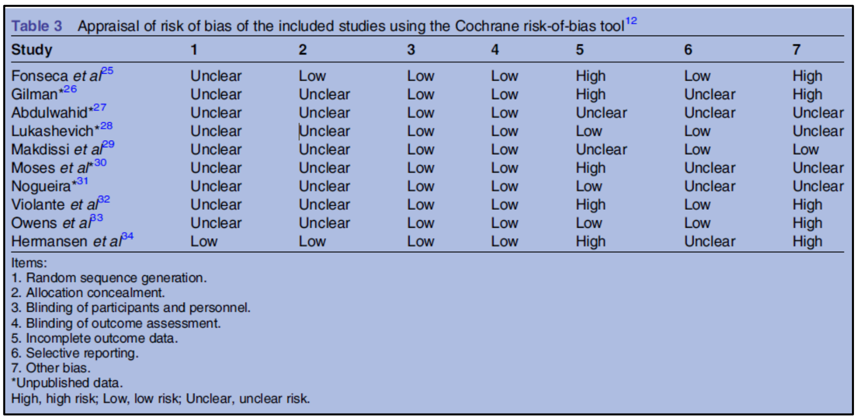


Table 3 Appraisal of risk of bias of the included studies using the Cochrane risk-of-bias tool[12]

Study	1	2	3	4	5	6	7
Fonseca *et al*[25]	Unclear	Low	Low	Low	High	Low	High
Gilman*[26]	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Unclear	High
Abdulwahid*[27]	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear
Lukashevich*[28]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Makdissi *et al*[29]	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Moses *et al**[30]	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Unclear	Unclear
Nogueira*[31]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
Violante *et al*[32]	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	High
Owens *et al*[33]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	High
Hermansen *et al*[34]	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High

Items:
1. Random sequence generation.
2. Allocation concealment.
3. Blinding of participants and personnel.
4. Blinding of outcome assessment.
5. Incomplete outcome data.
6. Selective reporting.
7. Other bias.
*Unpublished data.
High, high risk; Low, low risk; Unclear, unclear risk.

<u>Reduction in HbA1c: network meta-analysis (based on 8 RCTs)</u>

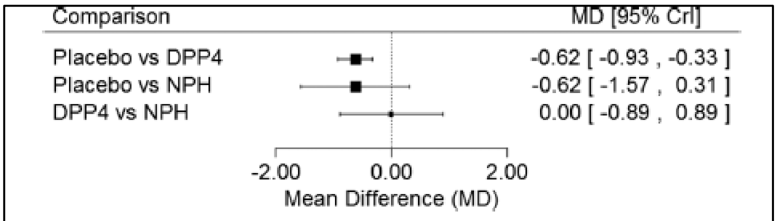


Figure 2 Glycosylated haemoglobin network meta-analysis results. This is the forest plot for the glycosylated haemoglobin network meta-analysis. CrI, credit limit; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; NPH, neutral protamine Hagedorn; MD, mean difference.

- Addition of DPP-4 inhibitors vs placebo significantly reduced HbA1c
- No sign. differences in HbA1c for neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin versus placebo and DPP-4 inhibitors versus NPH

<u>Meta-analysis</u>

<u>Reduction in HbA1c:</u>

Superiority of DPP-4 inhibitor plus metformin + a sulfonylurea/ exenatide vs placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide (5 RCTs, MD −0.61%, 95% CI −0.81% to −0.41%, I2=87%).

<u>microvascular complications:</u>

No differences in neuropathy between saxagliptin plus metformin and a sulfonylurea vs placebo plus metformin + a sulfonylurea after 24 weeks of follow-up (1 RCT; RR 6.95, 95% CI 0.36 to 133.13).

<u>macrovascular complications</u>

No differences in cardiovascular disease (unspecified or acute myocardial infarction26) between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/ exenatide versus placebo plus metformin and asulfonylurea/exenatide (2 RCTs, 22 w median follow up, RR 0.18, 95% CI 0.02 to 1.63, I2=0%)

	all-cause mortality No differences in all-cause mortality between sitagliptin plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone (2 RCTs, 25w median follow up; RR 0.98, 95% CI 0.10 to 9.41, I2=0%). Harms • no differences in any harm (5 RCTs, RR 1.07, 95% CI 0.96 to 1.19, I2=22%) or overall harms that were treatment related (4 RCTs, RR 1.38, 95% CI 0.92 to 2.09, I2=67%) between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/ pioglitazone versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone • no differences in severe hypoglycemia (2 RCTs, RR 0.69, 95% CI 0.16 to 2.94, I2=0% • lower risk for infections with DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone compared with those receiving placebo plus metformin and a sulfonylurea/pioglitazone (4 RCTs, RR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.91, I2=0%M subgroup analyses for specific type of infections revealed no diff. body weight no differences after a median of 24 weeks of follow-up between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone vs placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone (4 RCTs, MD 0.23 kg, 95% CI −1.58 to 2.04, I2=0%).; no differences for sitagliptin plus metformin and a sulfonylurea versus NPH insulin plus metformin and a sulfonylurea (1 RCT; MD −4.10 kg, 95% CI −11.32 to 3.12).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren DPP-4 inhibitors are superior to placebo and have similar effectiveness as NPH insulin in reducing HbA1c as a third-line therapy. This literature base can be improved by ensuring less patient dropouts, adequate reporting of patient characteristics and harms, and examining important diabetes outcomes, including healthcare utilisation, fractures, quality of life, cost and cost-effectiveness.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 [12]. Second-Line Pharmacotherap	1. Fragestellung Although the original systematic review included clinical evidence for glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues, the cost-effectiveness analysis1 and subsequent recommendations2 could not address this class, as there were no agents approved for use in Canada at the time. Two GLP-1 analogues, exenatide (Byetta) and liraglutide (Victoza), have since been approved. Therefore, there is interest in updated optimal therapy recommendations for second-line therapy in type 2 diabetes that incorporate the GLP-1 analogues.

y for Type 2 Diabetes — Update

Volume 3, Issue 1A

Juli 2013

Siehe auch: CADTH 2013 [9]

The objective of this study was to perform an update of CADTH's original systematic review, NMA, and cost-effectiveness analysis of second-line diabetes pharmacotherapy. The research questions that were addressed in the update were the same as in the original review:

1. What is the comparative efficacy and safety of second-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin monotherapy?
2. What is the cost-effectiveness of second-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin monotherapy?

Update zu CADTH Volume 4, Issue 2: Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis (August 2010)

2. Methodik

Population: Inadequately controlled with metformin monotherapy

Intervention/ Komperator: Metformin plus any one of the following: placebo/no treatment, sulfonylurea, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, thiazolidinedione, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of Canada, the United States, or the European Union

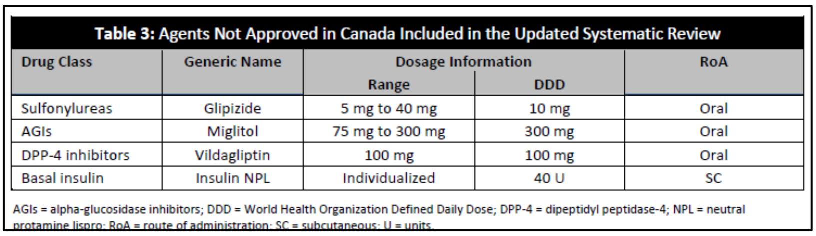


Table 3: Agents Not Approved in Canada Included in the Updated Systematic Review

Drug Class	Generic Name	Dosage Information		RoA
		Range	DDD	
Sulfonylureas	Glipizide	5 mg to 40 mg	10 mg	Oral
AGIs	Miglitol	75 mg to 300 mg	300 mg	Oral
DPP-4 inhibitors	Vildagliptin	100 mg	100 mg	Oral
Basal insulin	Insulin NPL	Individualized	40 U	SC

AGIs = alpha-glucosidase inhibitors; DDD = World Health Organization Defined Daily Dose; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; NPL = neutral protamine lispro; RoA = route of administration; SC = subcutaneous; U = units.

Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, body weight, hypoglycemia, and SAEs

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Mai 2012 (in MEDLINE with In-Process records & daily updates via Ovid; Embase via Ovid; The Cochrane Library via Ovid; and PubMed)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 56 RCTs (n=dddd)

Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias for the included RCTs was assessed using the Scottish Intercollegiate Guidelines Network questionnaire (SIGN-50).

3. Ergebnisdarstellung

Metformin monotherapy (i.e., no second-line therapy or addition of placebo to metformin) was the reference group for all network meta-analyses.

In total (original review plus the update), evidence was available for the following eight drug classes added to metformin: sulfonylureas (28 RCTs), DPP-4 inhibitors (24 RCTs), TZDs (20 RCTs), GLP-1 analogues (14 RCTs), basal insulin (6 RCTs), alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (4 RCTs), and biphasic insulin (four RCTs).

Interne/ externe Validität:

The strengths and limitations of the newly-identified RCTs were generally consistent with the studies included in the original systematic review.1 Common limitations included failure to adequately report methods for allocation concealment, open-label design, or failure to report a true intention-to-treat analysis (i.e., an analysis including all randomized patients).

Common limitations included a relatively short duration of follow-up (e.g., less than one year), limited sample sizes, the use of surrogate end points (e.g., A1C) versus more clinically meaningful end points (e.g., diabetes-related complications), and failure to report definitions for hypoglycemia.

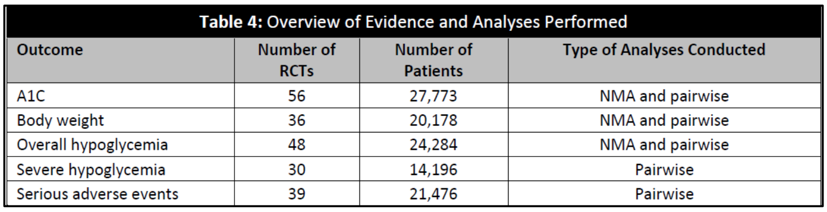


Table 4: Overview of Evidence and Analyses Performed

Outcome	Number of RCTs	Number of Patients	Type of Analyses Conducted
A1C	56	27,773	NMA and pairwise
Body weight	36	20,178	NMA and pairwise
Overall hypoglycemia	48	24,284	NMA and pairwise
Severe hypoglycemia	30	14,196	Pairwise
Serious adverse events	39	21,476	Pairwise

Hb1Ac

An additional 16 RCTs were included in the updated NMA for A1C, for a total of 56 RCTs (N = 27,773). In general, results from the updated analysis were similar to those of the original; all classes of second-line agents added to metformin significantly reduced A1C relative to metformin alone.

The effect estimates ranged from –0.64% (95% CrI: –0.92 to –0.38) for meglitinides to –1.04% (95% CrI: –1.30 to –0.78) for biphasic insulins. There was good agreement between direct pairwise estimates (where available) and NMA estimates Appendix 3. For GLP-1 analogues, the revised estimate of effect against metformin alone was –0.95%, slightly larger than the original estimate of –0.82%. For DPP-4 inhibitors, the revised estimate diminished somewhat from –0.80% in the original analysis to 0.69%.

Body Weight

Compared with the original analysis, an additional six RCTs were included in the NMA for changes from baseline body weight, for a total of 36 RCTs (N = 20,178).

Treatment with metformin plus sulfonylureas, meglitinides, TZDs, and biphasic insulin resulted in significantly greater increases in body weight than metformin monotherapy (range 1.7 kg to 3.1 kg), with no significant differences between these classes. DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors did not significantly affect body weight. The only drug class associated with a statistically significant reduction in body weight versus metformin monotherapy was GLP-1 analogues

(–1.8 kg, 95% CrI: –2.9 to –0.8). There was good agreement between direct pairwise estimates (where available) and NMA estimates

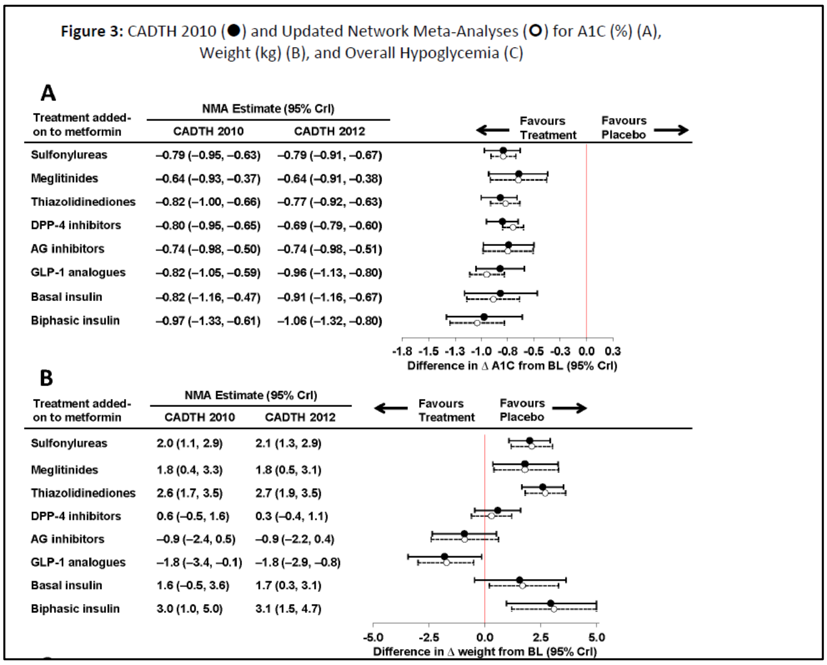


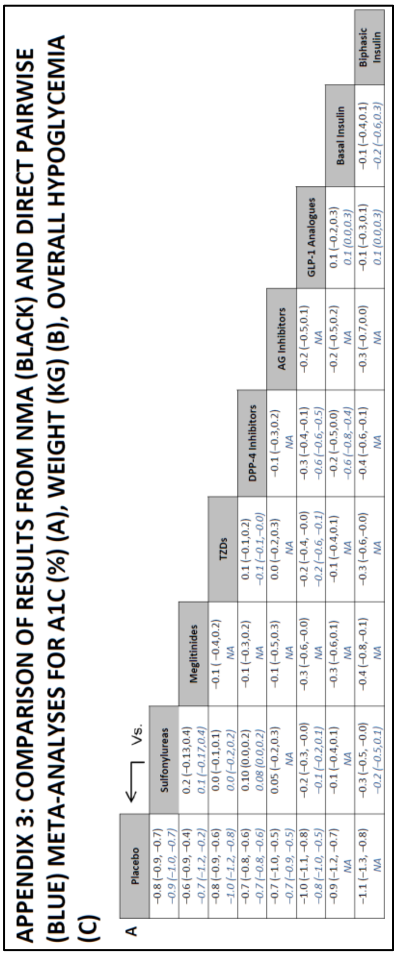
Figure 3: CADTH 2010 (●) and Updated Network Meta-Analyses (O) for A1C (%) (A), Weight (kg) (B), and Overall Hypoglycemia (C)

A

Treatment added-on to metformin	NMA Estimate (95% CrI) CADTH 2010	NMA Estimate (95% CrI) CADTH 2012
Sulfonylureas	–0.79 (–0.95, –0.63)	–0.79 (–0.91, –0.67)
Meglitinides	–0.64 (–0.93, –0.37)	–0.64 (–0.91, –0.38)
Thiazolidinediones	–0.82 (–1.00, –0.66)	–0.77 (–0.92, –0.63)
DPP-4 inhibitors	–0.80 (–0.95, –0.65)	–0.69 (–0.79, –0.60)
AG inhibitors	–0.74 (–0.98, –0.50)	–0.74 (–0.98, –0.51)
GLP-1 analogues	–0.82 (–1.05, –0.59)	–0.96 (–1.13, –0.80)
Basal insulin	–0.82 (–1.16, –0.47)	–0.91 (–1.16, –0.67)
Biphasic insulin	–0.97 (–1.33, –0.61)	–1.06 (–1.32, –0.80)

B

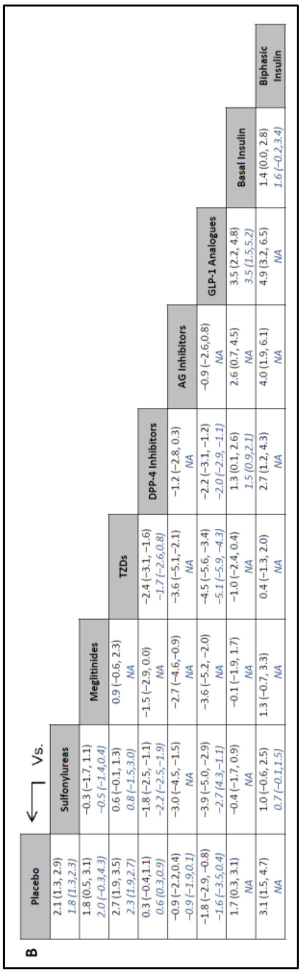
Treatment added-on to metformin	NMA Estimate (95% CrI) CADTH 2010	NMA Estimate (95% CrI) CADTH 2012
Sulfonylureas	2.0 (1.1, 2.9)	2.1 (1.3, 2.9)
Meglitinides	1.8 (0.4, 3.3)	1.8 (0.5, 3.1)
Thiazolidinediones	2.6 (1.7, 3.5)	2.7 (1.9, 3.5)
DPP-4 inhibitors	0.6 (–0.5, 1.6)	0.3 (–0.4, 1.1)
AG inhibitors	–0.9 (–2.4, 0.5)	–0.9 (–2.2, 0.4)
GLP-1 analogues	–1.8 (–3.4, –0.1)	–1.8 (–2.9, –0.8)
Basal insulin	1.6 (–0.5, 3.6)	1.7 (0.3, 3.1)
Biphasic insulin	3.0 (1.0, 5.0)	3.1 (1.5, 4.7)



APPENDIX 3: COMPARISON OF RESULTS FROM NMA (BLACK) AND DIRECT PAIRWISE (BLUE) META-ANALYSES FOR A1C (%) (A), WEIGHT (KG) (B), OVERALL HYPOGLYCEMIA (C)

A ← Vs.

Placebo								
–0.8 (–0.9, –0.7) *–0.9 (–1.0, –0.7)*	Sulfonylureas							
–0.6 (–0.9, –0.4) *–0.7 (–1.2, –0.2)*	0.2 (–0.13,0.4) *0.1 (–0.17,0.4)*	Meglitinides						
–0.8 (–0.9, –0.6) *–1.0 (–1.2, –0.8)*	0.0 (–0.1,0.1) *0.0 (–0.2,0.2)*	–0.1 (–0.4,0.2) *NA*	TZDs					
–0.7 (–0.8, –0.6) *–0.7 (–0.8, –0.6)*	0.10 (0.0,0.2) *0.08 (0.0,0.2)*	–0.1 (–0.3,0.2) *NA*	0.1 (–0.1,0.2) *–0.1 (–0.1,–0.0)*	DPP-4 Inhibitors				
–0.7 (–1.0, –0.5) *–0.7 (–0.9, –0.5)*	0.05 (–0.2,0.3) *NA*	–0.1 (–0.5,0.3) *NA*	0.0 (–0.2,0.3) *NA*	–0.1 (–0.3,0.2) *NA*	AG Inhibitors			
–1.0 (–1.1, –0.8) *–0.8 (–1.0, –0.5)*	–0.2 (–0.3, –0.0) *–0.1 (–0.2,0.1)*	–0.3 (–0.6,–0.0) *NA*	–0.2 (–0.4, –0.0) *–0.2 (–0.6, –0.1)*	–0.3 (–0.4,–0.1) *–0.6 (–0.6,–0.5)*	–0.2 (–0.5,0.1) *NA*	GLP-1 Analogues		
–0.9 (–1.2, –0.7) *NA*	–0.1 (–0.4,0.1) *NA*	–0.3 (–0.6,0.1) *NA*	–0.1 (–0.4,0.1) *NA*	–0.2 (–0.5,0.0) *–0.6 (–0.8,–0.4)*	–0.2 (–0.5,0.2) *NA*	0.1 (–0.2,0.3) *0.1 (0.0,0.3)*	Basal Insulin	
–1.1 (–1.3, –0.8) *NA*	–0.3 (–0.5, –0.0) *–0.2 (–0.5,0.1)*	–0.4 (–0.8,–0.1) *NA*	–0.3 (–0.6,–0.0) *NA*	–0.4 (–0.6,–0.1) *NA*	–0.3 (–0.7,0.0) *NA*	–0.1 (–0.3,0.1) *0.1 (0.0,0.3)*	–0.1 (–0.4,0.1) *–0.2 (–0.6,0.3)*	Biphasic Insulin



B ← Vs.

Placebo								
2.1 (1.3, 2.9) *1.8 (1.3,2.3)*	Sulfonylureas							
1.8 (0.5, 3.1) *2.0 (–0.3,4.3)*	–0.3 (–1.7, 1.1) *–0.5 (–1.4,0.4)*	Meglitinides						
2.7 (1.9, 3.5) *2.3 (1.9,2.7)*	0.6 (–0.1, 1.3) *0.8 (–1.5,3.0)*	0.9 (–0.6, 2.3) *NA*	TZDs					
0.3 (–0.4,1.1) *0.6 (0.3,0.9)*	–1.8 (–2.5, –1.1) *–2.2 (–2.5,–1.9)*	–1.5 (–2.9, 0.0) *NA*	–2.4 (–3.1, –1.6) *–1.7 (–2.6,0.8)*	DPP-4 Inhibitors				
–0.9 (–2.2,0.4) *–0.9 (–1.9,0.1)*	–3.0 (–4.5, –1.5) *NA*	–2.7 (–4.6,–0.9) *NA*	–3.6 (–5.1,–2.1) *NA*	–1.2 (–2.8, 0.3) *NA*	AG Inhibitors			
–1.8 (–2.9, –0.8) *–1.6 (–3.5,0.4)*	–3.9 (–5.0, –2.9) *–2.7 (4.3,–1.1)*	–3.6 (–5.2, –2.0) *NA*	–4.5 (–5.6, –3.4) *–5.1 (–5.9, –4.3)*	–2.2 (–3.1, –1.2) *–2.0 (–2.9, –1.1)*	–0.9 (–2.6,0.8) *NA*	GLP-1 Analogues		
1.7 (0.3, 3.1) *NA*	–0.4 (–1.7, 0.9) *NA*	–0.1 (–1.9, 1.7) *NA*	–1.0 (–2.4, 0.4) *NA*	1.3 (0.1, 2.6) *1.5 (0.9,2.1)*	2.6 (0.7, 4.5) *NA*	3.5 (2.2, 4.8) *3.5 (1.5,5.2)*	Basal Insulin	
3.1 (1.5, 4.7) *NA*	1.0 (–0.6, 2.5) *0.7 (–0.1,1.5)*	1.3 (–0.7, 3.3) *NA*	0.4 (–1.3, 2.0) *NA*	2.7 (1.2, 4.3) *NA*	4.0 (1.9, 6.1) *NA*	4.9 (3.2, 6.5) *NA*	1.4 (0.0, 2.8) *1.6 (–0.2,3.4)*	Biphasic Insulin

RECOMMENDATIONS (siehe CADTH 2013 [9])

(1) The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that a

	sulfonylurea be added to metformin for most adults with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *(2) The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that insulin NPH be added for most adults with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin and a sulfonylurea.* *(3) In circumstances where patients are unable to use insulin as a third-line option, the Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that a DPP-4 inhibitor may be added to metformin and sulfonylurea therapy.*
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The results of the updated NMAs for A1C, hypoglycemia, and body weight were consistent with the original CADTH analyses, as well as other systematic reviews and meta-analyses that have assessed the comparative efficacy of antidiabetes drugs in patients with inadequate glycemic control on metformin monotherapy Regarding glycemic control, the updated NMA demonstrated that each of the eight drug classes resulted in statistically significant reductions in A1C relative to placebo, with no statistically significant differences between any of the active treatments. For GLP-1 analogues, the revised estimate of effect against metformin alone was –0.95%, slightly larger than the original estimate of –0.82%. For DPP-4 inhibitors, the revised estimate diminished from –0.80% in the original analysis to –0.70%. Neither difference is within the range commonly cited as being of clinical importance (i.e., 0.5% to 1.0%). Sulfonylureas, meglitinides, TZDs, and insulins were associated with statistically significant increases in body weight ranging from 1.8 kg to 3.1 kg relative to metformin alone. DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were found to not affect body weight, and GLP-1 analogues were associated with a statistically significant reduction in body weight of 1.7 kg. Events of severe hypoglycemia were rare for all agents; however, the insulins and insulin secretagogues were associated with a statistically significant increase in overall hypoglycemia relative to the other classes. 5. *Im Einzelfall*: Hinweise durch FB Med) – *Results from the NMA were highly consistent with those from direct pairwise comparisons across all outcomes, a finding that adds validity to the analysis. The consistency of these results with the reference case analysis demonstrates the robustness of the findings.* – *most identified trials included patients who might have received various antidiabetes agents prior to the use of metformin monotherapy.*
Canadian	**1. Fragestellung**

Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 [10] . Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update Siehe auch: CADTH, 2014, Erratum [11]	1. What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea? Update zu: "Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea" siehe [10]
	2. Methodik **Population:** patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy. **Intervention/ Komparator:** Metformin and a sulfonylurea plus any one of the following: placebo/no treatment, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, TZD, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of the following countries: Canada, the United States (US), or the European Union (EU). **Endpunkt:** mortality, diabetes-related complications, A1C, bodyweight, hypoglycemia, and serious adverse events **Beobachtungszeitraum:** mind. 4 Wochen **Suchzeitraum:** 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009); bibliographic databases: MEDLINE with In-Process records & daily updates through Ovid; Embase through Ovid; The Cochrane Library through Ovid; and PubMed. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.)
	3. Ergebnisdarstellung Evidence was available for the following 8 drug classes: alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (1 RCT), TZDs (10 RCTs), DPP-4 inhibitors (3 RCTs), GLP-1 analogues (7 RCTs), basal insulin (20 RCTs), bolus insulin (1 RCT), and biphasic insulin (12 RCTs). **Network meta-analyses were conducted for change from baseline in A1C and change from baseline in body weight.** Efficacy Results **Hb A1C**; 24 RCTs (n = 8,517). With the exception of alpha-glucosidase inhibitors and meglitinides, all classes achieved statistically significant reductions in A1C (range –0.72% to –1.15%) relative to metformin and a sulfonylurea alone. The addition of a basal or biphasic insulin resulted in mean differences of –15% (95% credible interval [CrI], –1.49% to –0.83%) and –1.12% (95% CrI: –1.52% to –0.75%) respectively, and resulted in the most favourable rankings for reducing A1C. (*Anmerkung FBMed: An dieser Stelle werden die korrigierten Ergebnisse dargestellt, siehe Erratum [9]*)

	Estimates for basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, GLP-1 analogues, and meglitinides were largely unchanged in the revised analysis of A1C, with the effect sizes shifting by no more than –0.07% from the original estimates. The result for biphasic insulin changed from –1.12% to –1.29% and the result for bolus insulin changed from –1.02% to –1.51%. The relatively large change in the bolus insulin estimate is not surprising as the 4T study was the only randomized controlled trial (RCT) that investigated this drug class. Safety Results **Body weight;** 18 RCTs (n = 7,907). When added to metformin and a sulfonylurea, basal insulin, biphasic insulin, a rapid-acting insulin analogue, or a thiazolidinedione was associated with a significantly greater increase in body weight than occurred with metformin and a sulfonylurea alone (range 1.9 kg to 5.0 kg). DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were weight neutral; whereas, GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss (–1.6 kg, 95% CrI, –2.8 to –0.4). Meglitinides appeared to be trending toward an increase in body weight; however, the wide confidence intervals (CIs) indicate considerable uncertainty in the estimate of effect (2.6 kg [95% CrI, –0.7 to 6.0]). **Overall Hypoglycemia,** 28 RCT (n= 8,553); An NMA was not performed for this outcome due to the large variation in the control group event rates of overall hypoglycemia There was a degree of variability in the clinical definitions of this outcome across RCTs. The most common differences were the specific blood glucose threshold for hypoglycemia (range ≤ 3.0 mmol/L to ≤ 4.0 mmol/L), and whether or not patients were required to validate symptoms of hypoglycemia with self-monitoring of blood glucose. The studies demonstrated that basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea. **Severe Hypoglycemia;** 25 RCTs (n=15,111) Severe hypoglycemia was typically defined as an event requiring third-party assistance. Events of severe hypoglycemia were relatively rare for all drug classes including the insulins, limiting the ability to conduct comparisons across drug classes. Six RCTs compared treatment strategies involving the use of biphasic or basal insulin. The largest was a three-arm trial that randomized patients to treatment with biphasic insulin (BiAsp30), basal insulin (determir), or bolus insulin (aspart), each in addition to continued metformin and sulfonylurea. This RCT reported a statistically significant increase in risk of severe hypoglycemia with bolus insulin versus basal insulin (OR [95% CI], 4.14 (1.36 to 12.59]) and a trend toward more events with biphasic versus basal insulin

	(OR [95% CI], 2.82 [0.89 to 9.00]). **Serious Adverse Events;** 16 RCTs (n = 6,050) Events classified as SAEs were relatively rare in the included trials, ranging from 2.3% to 5.5% of the trial populations. The proportion of patients with at least one SAE was similar between treatments. No statistical tests were conducted due to limited statistical power. **Long-term complications of diabetes:** There were no RCTs designed to assess differences in long-term diabetes-related complications.
	4. **Anmerkung FBMed:** *An error was identified in the CADTH report Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update published in July 2013. A data entry error occurred in the conduct of CADTH's network meta-analyses for glycated hemoglobin (A1C) for third-line pharmacotherapy. Specifically, the effect size for basal insulin against biphasic insulin from the 4T trial (Holman et al, 2007) was incorrectly entered as –0.5%, when it should have been entered as 0.5%. This document provides a summary of the corrected results for the network meta-analyses. The correction of this error did not alter the overall conclusions regarding the comparative efficacy of the third-line drugs studied with respect to A1C.*
Vasilakou D et al., 2013 [124]. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis	1. **Fragestellung** To assess the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in adults with type 2 diabetes.
	2. **Methodik** **Population:** Adults with type 2 diabetes (2nd-line treatment) **Intervention:** SGLT2 inhibitors **Komparator:** placebo or another antidiabetic medication **Endpunkt:** HbA1c level (primary outcome); body weight, systolic and diastolic blood pressures, all-cause mortality and cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, death due to cardiovascular disease, or hospitalization for unstable angina), AEs (any hypoglycemia, urinary tract infections, genital tract infections, hypotension, any serious adverse event, bladder cancer, or breast cancer) (secondary Outcome) **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** up to April 2013 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 55 (49 primary and 9 extension studies) **Qualitätsbewertung:** Cochrane Risk of bias tool
	3. **Ergebnisdarstellung** ***Qualitätsbewertung:*** gering bis moderat

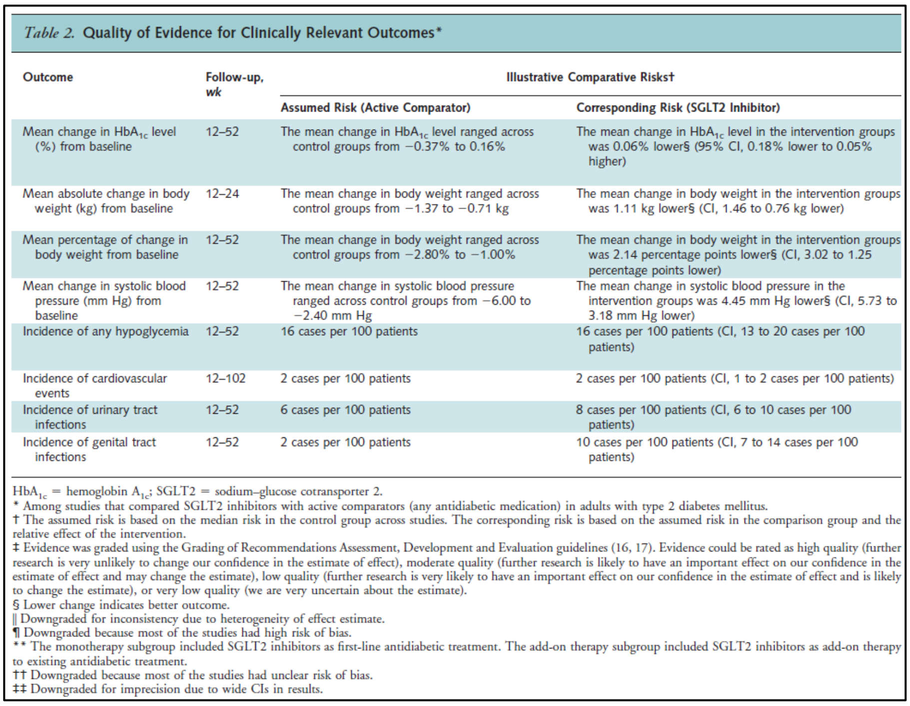


Table 2. **Quality of Evidence for Clinically Relevant Outcomes***

Outcome	Follow-up, *wk*	Illustrative Comparative Risks†	
		Assumed Risk (Active Comparator)	Corresponding Risk (SGLT2 Inhibitor)
Mean change in HbA_{1c} level (%) from baseline	12–52	The mean change in HbA_{1c} level ranged across control groups from −0.37% to 0.16%	The mean change in HbA_{1c} level in the intervention groups was 0.06% lower§ (95% CI, 0.18% lower to 0.05% higher)
Mean absolute change in body weight (kg) from baseline	12–24	The mean change in body weight ranged across control groups from −1.37 to −0.71 kg	The mean change in body weight in the intervention groups was 1.11 kg lower§ (CI, 1.46 to 0.76 kg lower)
Mean percentage of change in body weight from baseline	12–52	The mean change in body weight ranged across control groups from −2.80% to −1.00%	The mean change in body weight in the intervention groups was 2.14 percentage points lower§ (CI, 3.02 to 1.25 percentage points lower)
Mean change in systolic blood pressure (mm Hg) from baseline	12–52	The mean change in systolic blood pressure ranged across control groups from −6.00 to −2.40 mm Hg	The mean change in systolic blood pressure in the intervention groups was 4.45 mm Hg lower§ (CI, 5.73 to 3.18 mm Hg lower)
Incidence of any hypoglycemia	12–52	16 cases per 100 patients	16 cases per 100 patients (CI, 13 to 20 cases per 100 patients)
Incidence of cardiovascular events	12–102	2 cases per 100 patients	2 cases per 100 patients (CI, 1 to 2 cases per 100 patients)
Incidence of urinary tract infections	12–52	6 cases per 100 patients	8 cases per 100 patients (CI, 6 to 10 cases per 100 patients)
Incidence of genital tract infections	12–52	2 cases per 100 patients	10 cases per 100 patients (CI, 7 to 14 cases per 100 patients)

HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; SGLT2 = sodium–glucose cotransporter 2.

* Among studies that compared SGLT2 inhibitors with active comparators (any antidiabetic medication) in adults with type 2 diabetes mellitus.

† The assumed risk is based on the median risk in the control group across studies. The corresponding risk is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention.

‡ Evidence was graded using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation guidelines (16, 17). Evidence could be rated as high quality (further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect), moderate quality (further research is likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate), low quality (further research is very likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate), or very low quality (we are very uncertain about the estimate).

§ Lower change indicates better outcome.

‖ Downgraded for inconsistency due to heterogeneity of effect estimate.

¶ Downgraded because most of the studies had high risk of bias.

** The monotherapy subgroup included SGLT2 inhibitors as first-line antidiabetic treatment. The add-on therapy subgroup included SGLT2 inhibitors as add-on therapy to existing antidiabetic treatment.

†† Downgraded because most of the studies had unclear risk of bias.

‡‡ Downgraded for imprecision due to wide CIs in results.

(*hier: Vergleiche mit aktiven Kontrollen*

- 13 studies: Comparison of SGLT2 inhibitors with
  - metformin in 6 studies (22, 23, 25, 30, 48),
  - sitagliptin in 5 studies (7, 59, 60, 62, 63),
  - a sulfonylurea in 2 studies (43, 57).
- Overall risk of bias for the primary outcome was high in almost all studies, primarily because of incomplete outcome data (high discontinuation rate or use of inadequate imputation method to handle missing data)
- The Egger test did not reveal any evidence of publication bias

Efficacy results (siehe auch Tab.2)

<u>Gycemic efficacy:</u>

- Compared with other hypoglycemic agents, SGLT2 inhibitors had similar glycemic efficacy when used as monotherapy (WMD, 0.05% [CI, -0.06% to 0.16%]; I2 =0%) or add-on treatment (WMD, -0.16% [CI, -0.32% to 0.00%]; I2 =82%)
- overall risk of bias was high

<u>Body weight</u>

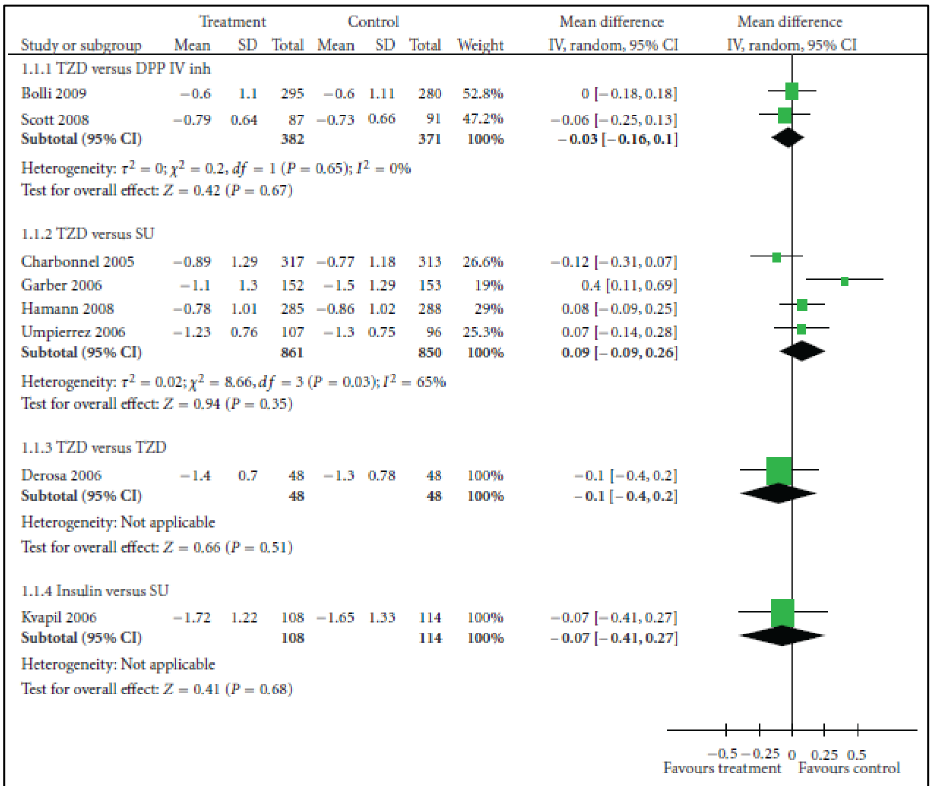
- SGLT2 inhibitors had a favorable effect compared with other antihyperglycemic agents in absolute change (WMD, -1.80 kg [CI, -3.50 to -0.11 kg]; I2 = 97%)and percentage of change (WMD, -2.14% [CI, -3.02% to -1.25%]; I2 = 67%) in body weight
- absolute body weight reduction for SGLT2 inhibitors versus other active comparators was less evident and heterogeneity was eliminated in a post hoc sensitivity analysis that excluded 1 sulfonylurea-controlled study (57) (WMD, -1.11 kg [CI, -1.46 to -

	0.76 kg]; I2 = 0%). • Overall risk of bias for body weight analyses was high. Blood pressure • SGLT2 inhibitors associated with a reduction in systolic (WMD, -4.45 mm Hg [CI, -5.73 to -3.18 mm Hg]; I2 =34%) and diastolic blood pressure (WMD, -2.01 mm Hg [CI, -2.62 to -1.39 mm Hg]; I2 =0%) compared to active control • Risk of bias was high for both systolic and diastolic blood pressure analyses. Hypoglycemia • Incidence of hypoglycemia was low in most treatment groups, except for among patients receiving a sulfonylurea or insulin as allocation treatment or background therapy • OR compared to active control 0.44 (CI, 0.35 to 0.54; I2= 93%) • Exclusion of 1 sulfonylurea-controlled study (57) in a post hoc sensitivity analysis resulted in similar hypoglycemic risk compared with other antidiabetic agents and removed heterogeneity (OR, 1.01 [CI, 0.77 to 1.32]; I2= 0%) Death and SAEs • All-cause mortality did not differ between SGLT2 inhibitors and placebo or active comparators, although relatively few deaths have been reported Genitourinary Tract Infections and Hypotension • SGTL2 inhibitors vs other antidiabetic drugs: higher risk for urinary tract infection (OR, 1.42 [CI, 1.06 to 1.90]; I2 =25%); genital tract infections (OR, 5.06 [CI, 3.44 to 7.45]; I2 = 0%), hypotension (OR, 2.68 [CI, 1.14 to 6.29]; I2=2%) Cardiovascular Outcomes • No stat. sign differences between SGTL2 inhibitors and placebo or active control 4. **Anmerkungen/Fazit der Autoren** Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors may improve short-term outcomes in adults with type 2 diabetes, but effects on long-term outcomes and safety are unclear.
Poolsup N et al., 2012 [114]. Efficacy of Various Antidiabetic Agents as Add-On Treatments to Metformin in Type 2 Diabetes	1. **Fragestellung** Our paper was aimed at determining the efficacy of combination therapy of metformin with any antidiabetic agents in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone
	2. **Methodik** **Population:** Patients type 2 diabetes patients who had already been treated with metformin alone **Intervention/ Komparator:** metformin alone compared with two

<table>
<tr>
<td rowspan="2">Mellitus:
Systematic Review and Meta-Analysis</td>
<td>different antidiabetic drugs in combination with metformin
Endpunkt:
Primary outcome: HbA1c
Secondary outcomes: Fasting plasma glucose (FPG) and fasting plasma insulin (FPI)
Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (k.A. zum Suchzeitraum)
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs (k.A.)
Quality Assessment/Risk of bias: Jadad’s scale</td>
</tr>
<tr>
<td>3. Ergebnisdarstellung
<i><u>Qualitätsbewertung:</u></i>
<table>
<tr><th colspan="2">Studie</th><th>Quality Score</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Scott et al.</td><td>3</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Bolli et al.</td><td>3</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Charbonnel et al.</td><td>5</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Garber et al.</td><td>4</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Umpierrez et al.</td><td>2</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Hamann et al.</td><td>4</td></tr>
<tr><td>7</td><td>Derosa et al.</td><td>5</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Kvapil et al.</td><td>3</td></tr>
</table>
<u>Medikamentenvergleiche</u>

thiazolidinediones (TZDs) vs. dipeptidyl peptidase IV inhibitors (DPP IV inhs) (n=2 Studien)
TZDs vs. sulphonylureas (SUs) (n=4 Studien)
pioglitazone versus rosiglitazone (n=1 Studie)
biphasic insulin aspart 30 versus glibenclamide (n=1 Studie)

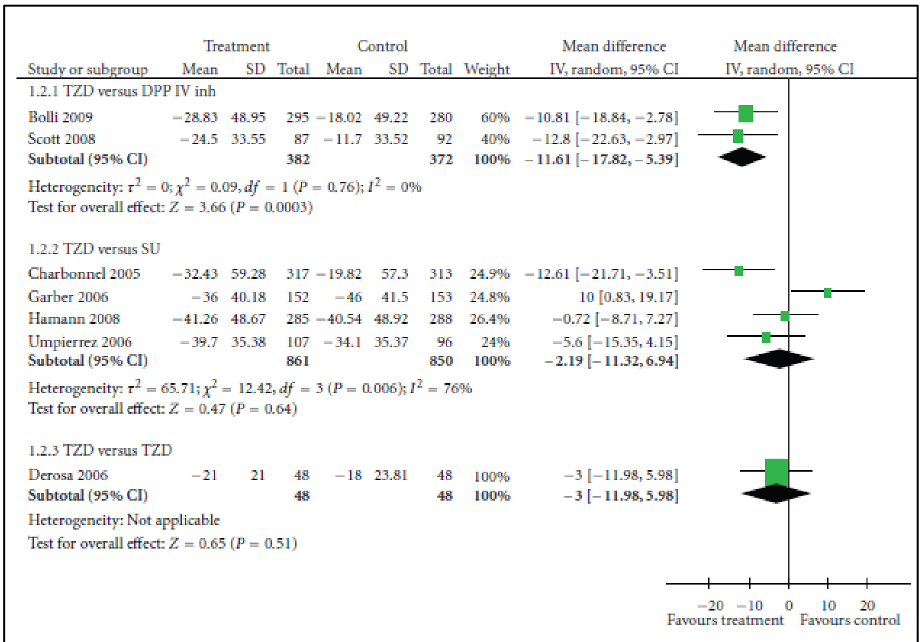
<u>HbA1c</u></td>
</tr>
</table>



Study or subgroup	Treatment Mean	Treatment SD	Treatment Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean difference IV, random, 95% CI
1.1.1 TZD versus DPP IV inh								
Bolli 2009	−0.6	1.1	295	−0.6	1.11	280	52.8%	0 [−0.18, 0.18]
Scott 2008	−0.79	0.64	87	−0.73	0.66	91	47.2%	−0.06 [−0.25, 0.13]
Subtotal (95% CI)			**382**			**371**	**100%**	**−0.03 [−0.16, 0.1]**
Heterogeneity: $\tau^2 = 0$; $\chi^2 = 0.2$, $df = 1$ $(P = 0.65)$; $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.42$ $(P = 0.67)$								
1.1.2 TZD versus SU								
Charbonnel 2005	−0.89	1.29	317	−0.77	1.18	313	26.6%	−0.12 [−0.31, 0.07]
Garber 2006	−1.1	1.3	152	−1.5	1.29	153	19%	0.4 [0.11, 0.69]
Hamann 2008	−0.78	1.01	285	−0.86	1.02	288	29%	0.08 [−0.09, 0.25]
Umpierrez 2006	−1.23	0.76	107	−1.3	0.75	96	25.3%	0.07 [−0.14, 0.28]
Subtotal (95% CI)			**861**			**850**	**100%**	**0.09 [−0.09, 0.26]**
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.02$; $\chi^2 = 8.66$, $df = 3$ $(P = 0.03)$; $I^2 = 65\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.94$ $(P = 0.35)$								
1.1.3 TZD versus TZD								
Derosa 2006	−1.4	0.7	48	−1.3	0.78	48	100%	−0.1 [−0.4, 0.2]
Subtotal (95% CI)			**48**			**48**	**100%**	**−0.1 [−0.4, 0.2]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: $Z = 0.66$ $(P = 0.51)$								
1.1.4 Insulin versus SU								
Kvapil 2006	−1.72	1.22	108	−1.65	1.33	114	100%	−0.07 [−0.41, 0.27]
Subtotal (95% CI)			**108**			**114**	**100%**	**−0.07 [−0.41, 0.27]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: $Z = 0.41$ $(P = 0.68)$								

Figure 1: Effects of various antidiabetic agents on HbA1c as an add-on treatment to metformin in T2DM.

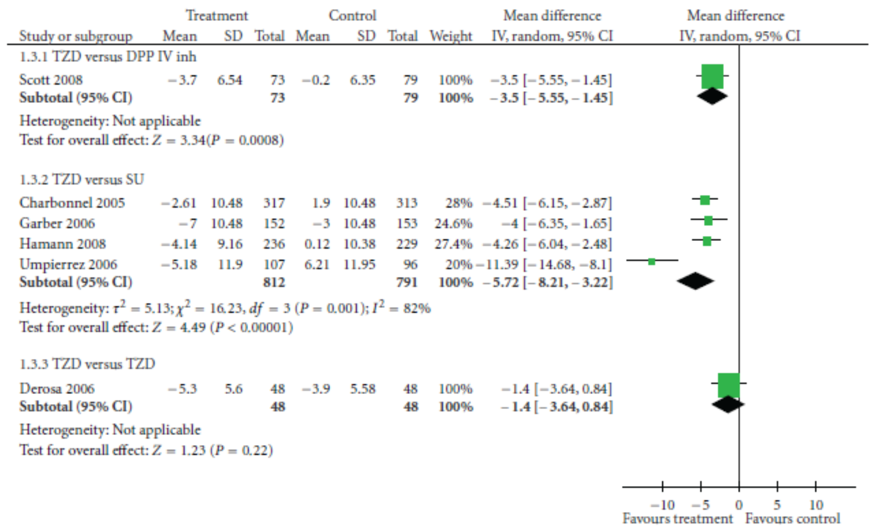
FPG



Study or subgroup	Treatment Mean	Treatment SD	Treatment Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean difference IV, random, 95% CI
1.2.1 TZD versus DPP IV inh								
Bolli 2009	−28.83	48.95	295	−18.02	49.22	280	60%	−10.81 [−18.84, −2.78]
Scott 2008	−24.5	33.55	87	−11.7	33.52	92	40%	−12.8 [−22.63, −2.97]
Subtotal (95% CI)			**382**			**372**	**100%**	**−11.61 [−17.82, −5.39]**
Heterogeneity: $\tau^2 = 0$; $\chi^2 = 0.09$, $df = 1$ $(P = 0.76)$; $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 3.66$ $(P = 0.0003)$								
1.2.2 TZD versus SU								
Charbonnel 2005	−32.43	59.28	317	−19.82	57.3	313	24.9%	−12.61 [−21.71, −3.51]
Garber 2006	−36	40.18	152	−46	41.5	153	24.8%	10 [0.83, 19.17]
Hamann 2008	−41.26	48.67	285	−40.54	48.92	288	26.4%	−0.72 [−8.71, 7.27]
Umpierrez 2006	−39.7	35.38	107	−34.1	35.37	96	24%	−5.6 [−15.35, 4.15]
Subtotal (95% CI)			**861**			**850**	**100%**	**−2.19 [−11.32, 6.94]**
Heterogeneity: $\tau^2 = 65.71$; $\chi^2 = 12.42$, $df = 3$ $(P = 0.006)$; $I^2 = 76\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.47$ $(P = 0.64)$								
1.2.3 TZD versus TZD								
Derosa 2006	−21	21	48	−18	23.81	48	100%	−3 [−11.98, 5.98]
Subtotal (95% CI)			**48**			**48**	**100%**	**−3 [−11.98, 5.98]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: $Z = 0.65$ $(P = 0.51)$								

Figure 2: Effects of various antidiabetic agents on FPG as an add-on treatment to metformin in T2DM.

FPI



Study or subgroup	Treatment Mean	Treatment SD	Treatment Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean difference IV, random, 95% CI
1.3.1 TZD versus DPP IV inh								
Scott 2008	−3.7	6.54	73	−0.2	6.35	79	100%	−3.5 [−5.55, −1.45]
Subtotal (95% CI)			**73**			**79**	**100%**	**−3.5 [−5.55, −1.45]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: $Z = 3.34 (P = 0.0008)$								
1.3.2 TZD versus SU								
Charbonnel 2005	−2.61	10.48	317	1.9	10.48	313	28%	−4.51 [−6.15, −2.87]
Garber 2006	−7	10.48	152	−3	10.48	153	24.6%	−4 [−6.35, −1.65]
Hamann 2008	−4.14	9.16	236	0.12	10.38	229	27.4%	−4.26 [−6.04, −2.48]
Umpierrez 2006	−5.18	11.9	107	6.21	11.95	96	20%	−11.39 [−14.68, −8.1]
Subtotal (95% CI)			**812**			**791**	**100%**	**−5.72 [−8.21, −3.22]**
Heterogeneity: $\tau^2 = 5.13; \chi^2 = 16.23, df = 3 (P = 0.001); I^2 = 82\%$								
Test for overall effect: $Z = 4.49 (P < 0.00001)$								
1.3.3 TZD versus TZD								
Derosa 2006	−5.3	5.6	48	−3.9	5.58	48	100%	−1.4 [−3.64, 0.84]
Subtotal (95% CI)			**48**			**48**	**100%**	**−1.4 [−3.64, 0.84]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: $Z = 1.23 (P = 0.22)$								

FIGURE 3: Effects of various antidiabetic agents on FPI as an add-on treatment to metformin in T2DM.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

- The results of this analysis suggest that TZDs were as effective as DPP IV inhs in reducing HbA1c value in type 2 diabetes patients who had been treated with metformin alone.
- However, FPG better improved with TZDs than with DPP IV inhs. From its mechanism of actions, TZDs may reduce FPI more than does DPP IV inhs.
- *Given the limitations of the published data, large sample size, high quality, randomized controlled trials of combination treatment withmetformin, and other agents are warranted.*

Derosa G et al., 2011 [14].

Efficacy and Safety Profile Evaluation of Acarbose Alone and in Association With Other Antidiabetic Drugs: A Systematic Review

1. Fragestellung

The aim of this review was to assess whether treatment with acarbose can be effective and have a favorable safety profile in clinical practice, alone and combined with other antidiabetic drugs, including the most important studies about acarbose in the past 15 years.

2. Methodik

Population: patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT)

Intervention: acarbose at any dosage

Komparator: any other antidiabetic drug

Endpunkt: achieving clinically significant HbA1c reduction, PPG levels (pE.); fasting plasma glucose (FPG) level, homeostasis model assessment(HOMA)index, lipid profile, insulin resistance, and inflammatory variables (sE)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis März 2011 (in Medline & Cochrane Register of Controlled Trials

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs (n=k.A.)

Qualitätsbewertung der Studien: validated 3-item scale (overall reporting quality) → This scale provided scoring for randomization (0–2 points), double blinding (0–2 points), and withdrawals (1 point). Scores ranged from 0 to 5, and scores ≥ 3 indicated a study of high quality.

3. Ergebnisdarstellung

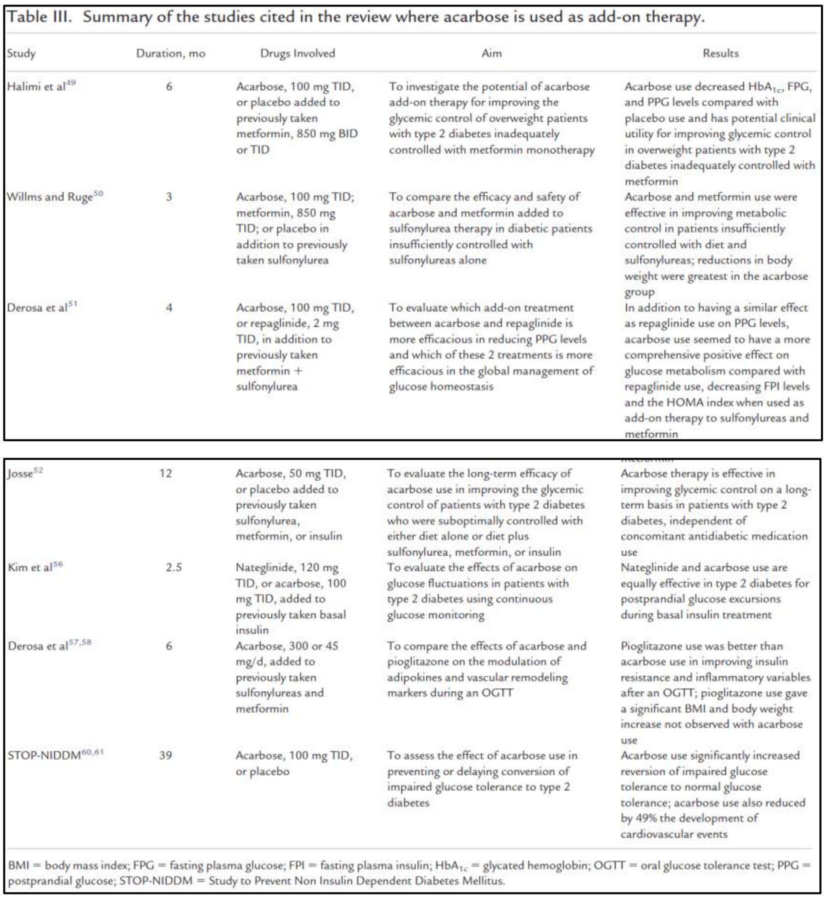


Table III. Summary of the studies cited in the review where acarbose is used as add-on therapy.

Study	Duration, mo	Drugs Involved	Aim	Results
Halimi et al[49]	6	Acarbose, 100 mg TID, or placebo added to previously taken metformin, 850 mg BID or TID	To investigate the potential of acarbose add-on therapy for improving the glycemic control of overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy	Acarbose use decreased HbA_{1c}, FPG, and PPG levels compared with placebo use and has potential clinical utility for improving glycemic control in overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin
Willms and Ruge[50]	3	Acarbose, 100 mg TID; metformin, 850 mg TID; or placebo in addition to previously taken sulfonylurea	To compare the efficacy and safety of acarbose and metformin added to sulfonylurea therapy in diabetic patients insufficiently controlled with sulfonylureas alone	Acarbose and metformin use were effective in improving metabolic control in patients insufficiently controlled with diet and sulfonylureas; reductions in body weight were greatest in the acarbose group
Derosa et al[51]	4	Acarbose, 100 mg TID, or repaglinide, 2 mg TID, in addition to previously taken metformin + sulfonylurea	To evaluate which add-on treatment between acarbose and repaglinide is more efficacious in reducing PPG levels and which of these 2 treatments is more efficacious in the global management of glucose homeostasis	In addition to having a similar effect as repaglinide use on PPG levels, acarbose use seemed to have a more comprehensive positive effect on glucose metabolism compared with repaglinide use, decreasing FPI levels and the HOMA index when used as add-on therapy to sulfonylureas and metformin
Josse[52]	12	Acarbose, 50 mg TID, or placebo added to previously taken sulfonylurea, metformin, or insulin	To evaluate the long-term efficacy of acarbose use in improving the glycemic control of patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with either diet alone or diet plus sulfonylurea, metformin, or insulin	Acarbose therapy is effective in improving glycemic control on a long-term basis in patients with type 2 diabetes, independent of concomitant antidiabetic medication use
Kim et al[56]	2.5	Nateglinide, 120 mg TID, or acarbose, 100 mg TID, added to previously taken basal insulin	To evaluate the effects of acarbose on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes using continuous glucose monitoring	Nateglinide and acarbose use are equally effective in type 2 diabetes for postprandial glucose excursions during basal insulin treatment
Derosa et al[57,58]	6	Acarbose, 300 or 45 mg/d, added to previously taken sulfonylureas and metformin	To compare the effects of acarbose and pioglitazone on the modulation of adipokines and vascular remodeling markers during an OGTT	Pioglitazone use was better than acarbose use in improving insulin resistance and inflammatory variables after an OGTT; pioglitazone use gave a significant BMI and body weight increase not observed with acarbose use
STOP-NIDDM[60,61]	39	Acarbose, 100 mg TID, or placebo	To assess the effect of acarbose use in preventing or delaying conversion of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes	Acarbose use significantly increased reversion of impaired glucose tolerance to normal glucose tolerance; acarbose use also reduced by 49% the development of cardiovascular events

BMI = body mass index; FPG = fasting plasma glucose; FPI = fasting plasma insulin; HbA_{1c} = glycated hemoglobin; OGTT = oral glucose tolerance test; PPG = postprandial glucose; STOP-NIDDM = Study to Prevent Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

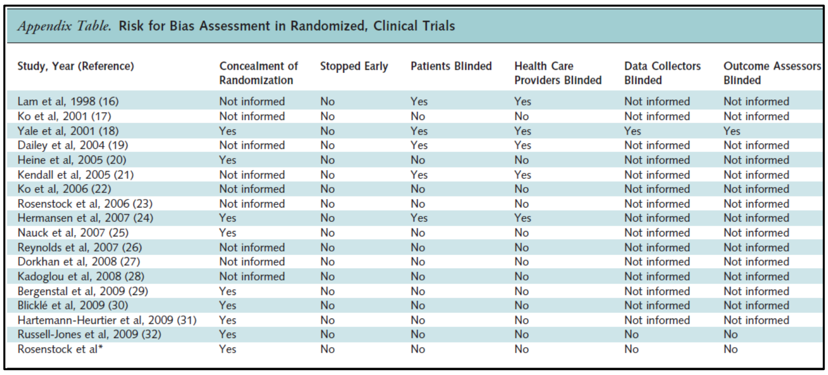
Acarbose administration can be an option for the treatment of type 2 diabetes; it is effective and tolerated as monotherapy and as an add-on to other antidiabetic drug treatment in patients with uncontrolled type 2 diabetes and in patients where metabolic control is apparently good due to its positive effect on postprandial hyperglycemia.

For all the considerations reported herein, when current therapy is not adequate to obtain glycemic control, this review suggests that acarbose could be an option as monotherapy and as an add-on to other antidiabetic drug treatment, especially when postprandial hyperglycemia is the main concern.

5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)

- *Studien ausschließlich einzeln berichtet; ohne meta-analytische Ergebnisgenerierung*
- *augenscheinlich wurden nur Studien eingeschlossen, die einen Score von mehr als 3 hatten → eine explizite Qualitätsbewertung*

	der einzelnen Studien erfolgt nicht.
Gross JL et al., 2011 [56]. Effect of Antihyperglycemic Agents Added to Metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis	1. Fragestellung To compare the efficacy of add-on antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes that is not controlled with metformin and a sulfonylurea.
	2. Methodik **Population:** patients with type 2 diabetes (when blood glucose control is not achieved by using metformin and a sulfonylurea) **Intervention/ Komparator:** compared the effects of adding a third noninsulin antihyperglycemic agent or insulin to another agent or placebo in patients who were already receiving metformin and a sulfonylurea **Endpunkt:** HbA1c level, change in weight, and frequency of severe hypoglycemia **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis Dezember 2010 (in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, and ClinicalTrials.gov **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 18 RCTs (n=4.535) **Qualitätsbewertung der Studien:** evaluated risk for bias according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) recommendations **Heterogenität:** We used the Cochran Q test to evaluate heterogeneity between studies and considered a threshold P value less than 0.1 as statistically significant. We also did I2 testing to evaluate the magnitude of the heterogeneity between studies
	3. Ergebnisdarstellung **9 studies** compared active drugs (noninsulin antihyperglycemic agents or insulins) with placebo, and **10 trials** compared noninsulin antihyperglycemic agents with insulins. ***<u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien</u>*** Nine studies reported adequate randomization, 0 were stopped early, and 15 did not specify whether data collectors and outcome assessors were blinded to study data. There was no evidence of publication bias when HbA1c level was used as an outcome



Appendix Table. Risk for Bias Assessment in Randomized, Clinical Trials

Study, Year (Reference)	Concealment of Randomization	Stopped Early	Patients Blinded	Health Care Providers Blinded	Data Collectors Blinded	Outcome Assessors Blinded
Lam et al, 1998 (16)	Not informed	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Ko et al, 2001 (17)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Yale et al, 2001 (18)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Dailey et al, 2004 (19)	Not informed	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Heine et al, 2005 (20)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Kendall et al, 2005 (21)	Not informed	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Ko et al, 2006 (22)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Rosenstock et al, 2006 (23)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Hermansen et al, 2007 (24)	Yes	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Nauck et al, 2007 (25)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Reynolds et al, 2007 (26)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Dorkhan et al, 2008 (27)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Kadoglou et al, 2008 (28)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Bergenstal et al, 2009 (29)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Blicklé et al, 2009 (30)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Hartemann-Heurtier et al, 2009 (31)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Russell-Jones et al, 2009 (32)	Yes	No	No	No	No	No
Rosenstock et al*	Yes	No	No	No	No	No

Ergebnisse aus “direkter Meta-Analyse”

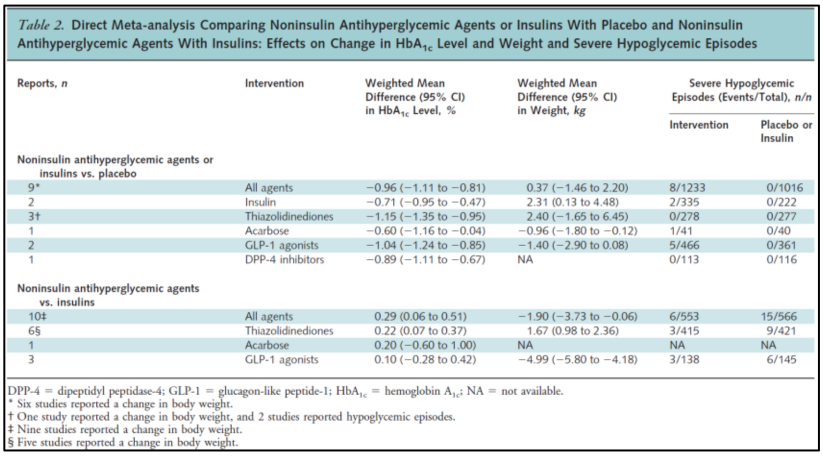


Table 2. Direct Meta-analysis Comparing Noninsulin Antihyperglycemic Agents or Insulins With Placebo and Noninsulin Antihyperglycemic Agents With Insulins: Effects on Change in HbA_{1c} Level and Weight and Severe Hypoglycemic Episodes

Reports, *n*	Intervention	Weighted Mean Difference (95% CI) in HbA_{1c} Level, %	Weighted Mean Difference (95% CI) in Weight, *kg*	Severe Hypoglycemic Episodes (Events/Total), *n/n*	
				Intervention	Placebo or Insulin
Noninsulin antihyperglycemic agents or insulins vs. placebo					
9*	All agents	−0.96 (−1.11 to −0.81)	0.37 (−1.46 to 2.20)	8/1233	0/1016
2	Insulin	−0.71 (−0.95 to −0.47)	2.31 (0.13 to 4.48)	2/335	0/222
3†	Thiazolidinediones	−1.15 (−1.35 to −0.95)	2.40 (−1.65 to 6.45)	0/278	0/277
1	Acarbose	−0.60 (−1.16 to −0.04)	−0.96 (−1.80 to −0.12)	1/41	0/40
2	GLP-1 agonists	−1.04 (−1.24 to −0.85)	−1.40 (−2.90 to 0.08)	5/466	0/361
1	DPP-4 inhibitors	−0.89 (−1.11 to −0.67)	NA	0/113	0/116
Noninsulin antihyperglycemic agents vs. insulins					
10‡	All agents	0.29 (0.06 to 0.51)	−1.90 (−3.73 to −0.06)	6/553	15/566
6§	Thiazolidinediones	0.22 (0.07 to 0.37)	1.67 (0.98 to 2.36)	3/415	9/421
1	Acarbose	0.20 (−0.60 to 1.00)	NA	NA	NA
3	GLP-1 agonists	0.10 (−0.28 to 0.42)	−4.99 (−5.80 to −4.18)	3/138	6/145

DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; NA = not available.
* Six studies reported a change in body weight.
† One study reported a change in body weight, and 2 studies reported hypoglycemic episodes.
‡ Nine studies reported a change in body weight.
§ Five studies reported a change in body weight.

Ergebnisse aus “Network Meta-analysis“

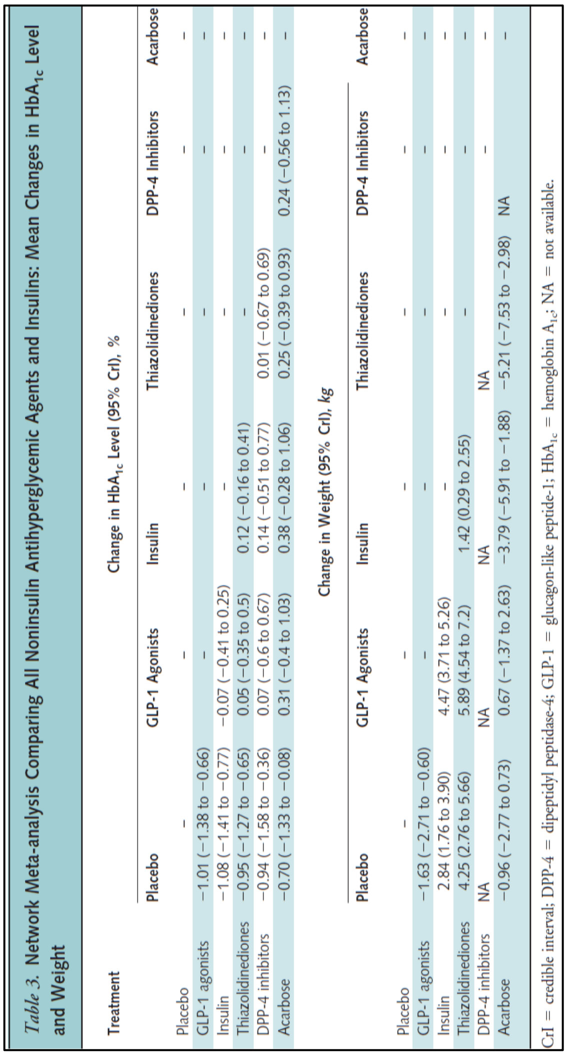


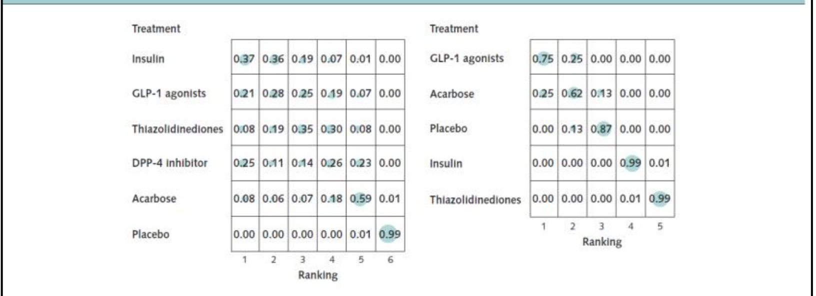
Table 3. **Network Meta-analysis Comparing All Noninsulin Antihyperglycemic Agents and Insulins: Mean Changes in HbA$_{1c}$ Level and Weight**

Treatment	Placebo	GLP-1 Agonists	Insulin	Thiazolidinediones	DPP-4 Inhibitors	Acarbose
Change in HbA$_{1c}$ Level (95% CrI), %						
Placebo	–	–	–	–	–	–
GLP-1 agonists	−1.01 (−1.38 to −0.66)	–	–	–	–	–
Insulin	−1.08 (−1.41 to −0.77)	−0.07 (−0.41 to 0.25)	–	–	–	–
Thiazolidinediones	−0.95 (−1.27 to −0.65)	0.05 (−0.35 to 0.5)	0.12 (−0.16 to 0.41)	–	–	–
DPP-4 inhibitors	−0.94 (−1.58 to −0.36)	0.07 (−0.6 to 0.67)	0.14 (−0.51 to 0.77)	0.01 (−0.67 to 0.69)	–	–
Acarbose	−0.70 (−1.33 to −0.08)	0.31 (−0.4 to 1.03)	0.38 (−0.28 to 1.06)	0.25 (−0.39 to 0.93)	0.24 (−0.56 to 1.13)	–
Change in Weight (95% CrI), kg						
Placebo	–	–	–	–	–	–
GLP-1 agonists	−1.63 (−2.71 to −0.60)	–	–	–	–	–
Insulin	2.84 (1.76 to 3.90)	4.47 (3.71 to 5.26)	–	–	–	–
Thiazolidinediones	4.25 (2.76 to 5.66)	5.89 (4.54 to 7.2)	1.42 (0.29 to 2.55)	–	–	–
DPP-4 inhibitors	NA	NA	NA	NA	–	–
Acarbose	−0.96 (−2.77 to 0.73)	0.67 (−1.37 to 2.63)	−3.79 (−5.91 to −1.88)	−5.21 (−7.53 to −2.98)	NA	–

CrI = credible interval; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HbA$_{1c}$ = hemoglobin A$_{1c}$; NA = not available.

Figure 2 (s.u.) summarizes the estimated probability that a given drug class is the next best one to reduce levels of HbA1c (left) or to avoid weight gain (right), given available trial data.

Figure 2. **Network meta-analysis of antihyperglycemic agents.**



Treatment	1	2	3	4	5	6
Insulin	0.37	0.36	0.19	0.07	0.01	0.00
GLP-1 agonists	0.21	0.28	0.25	0.19	0.07	0.00
Thiazolidinediones	0.08	0.19	0.35	0.30	0.08	0.00
DPP-4 inhibitor	0.25	0.11	0.14	0.26	0.23	0.00
Acarbose	0.08	0.06	0.07	0.18	0.59	0.01
Placebo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.99

Ranking

Treatment	1	2	3	4	5
GLP-1 agonists	0.75	0.25	0.00	0.00	0.00
Acarbose	0.25	0.62	0.13	0.00	0.00
Placebo	0.00	0.13	0.87	0.00	0.00
Insulin	0.00	0.00	0.00	0.99	0.01
Thiazolidinediones	0.00	0.00	0.00	0.01	0.99

Ranking

Green dots account for the estimated probability (the higher the probability, the larger the dot). DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1. **Left.** The estimated probability that each treatment is ranked first, second, or third as the most effective for changing hemoglobin A$_{1c}$ levels. **Right.** The estimated probability that each treatment is ranked first, second, or third as the most effective for avoiding an increase in weight.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- This analysis of 18 trials found that all other available drugs decreased hemoglobin A1c levels about equally when added to metformin and a sulfonylurea, without any clear between-drug differences → overall reduction of HbA1c level of 0.96%

	• Insulin was associated with more weight gain and hypoglycemia • Available evidence suggests no clear differences in benefit between drugs when adding a third agent to metformin and a sulfonylurea. The choice should be based on patient preferences and characteristics. 5. *Im Einzelfall*: Hinweise durch FB Med) – *Most trials were short, trial quality varied, and many comparisons of effect were indirect.*

Leitlinien

American Diabetes Association, 2017 [4]. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017.	The American Diabetes Association's (ADA's) "Standards of Medical Care in Diabetes" is intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care.
	Methodik • Standards of Care: ADA position statement that provides key clinical practice recommendations. The PPC performs an extensive literature search and updates the Standards annually based on the quality of new evidence. • ADA's "Standards of Medical Care in Diabetes," position statements, and scientific statements undergo a formal review process by ADA's Professional Practice Committee (PPC) and the Executive Committee of the Board of Directors. • The Professional Practice Committee (PPC) of the American Diabetes Association (ADA) is responsible for the "Standards of Medical Care in Diabetes" position statement, referred to as the "Standards of Care." • The PPC is a multidisciplinary expert committee comprised of physicians, diabetes educators, registered dietitians, and others who have expertise in a range of areas, including adult and pediatric endocrinology, epidemiology, public health, lipid research, hypertension, preconception planning, and pregnancy care. • For the current revision, PPC members systematically searched MEDLINE for human studies related to each section • and published since 1 January 2016. Recommendations were revised based on new evidence or, in some cases, to clarify the prior recommendation or match the strength of the wording to the strength of the evidence.

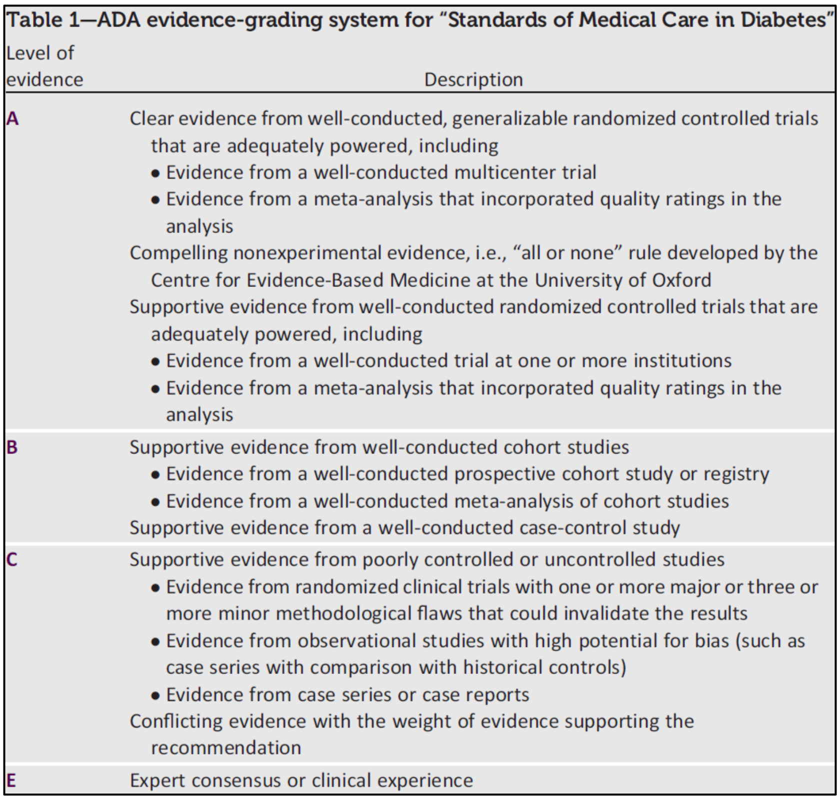


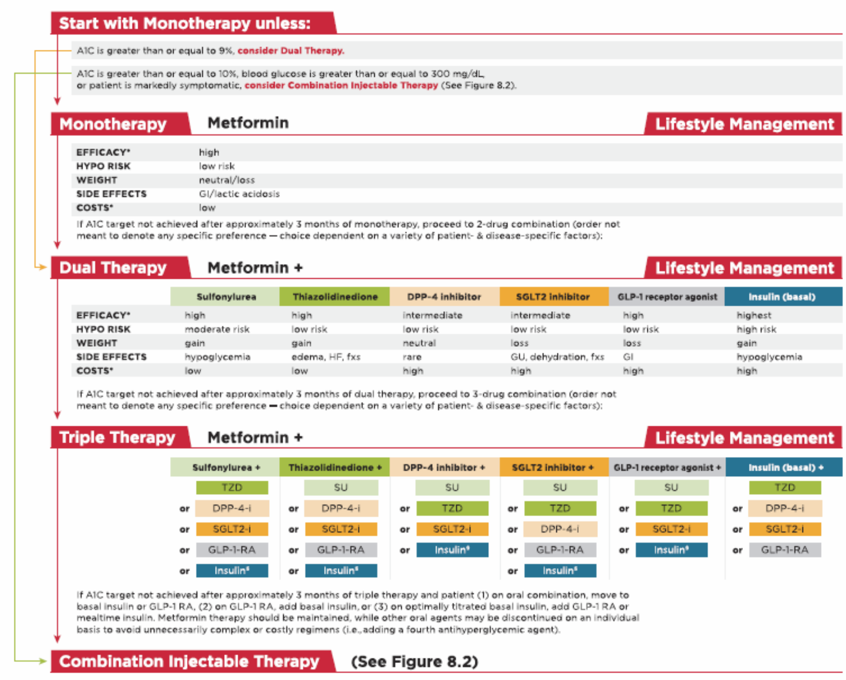
Table 1—ADA evidence-grading system for "Standards of Medical Care in Diabetes"

Level of evidence	Description
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

- Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacologic agent for the treatment of type 2 diabetes. **A**
- Long-term use of metformin may be associated with biochemical vitamin B12 deficiency, and periodic measurement of vitamin B12 levels should be considered in
- metformin-treated patients, especially in those with anemia or peripheral neuropathy. **B**
- Consider initiating insulin therapy (with or without additional agents) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes who are symptomatic and/or have A1C ≥10% (86 mmol/mol) and/or blood glucose levels ≥300 mg/dL (16.7 mmol/L). **E**
- If non-insulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, then add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, or basal insulin. **A**
- A patient-centered approach should be used to guide the choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. **E**
- For patients with type 2 diabetes who are not achieving glycemic goals, insulin therapy should not be delayed. **B**
- In patients with long-standing suboptimally controlled type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular

disease, empagliflozin or liraglutide should be considered as they have been shown to reduce cardiovascular and all-cause mortality when added to standard care. Ongoing studies are investigating the cardiovascular benefits of other agents in these drug classes. **B**



Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy **Metformin** **Lifestyle Management**

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy **Metformin +** **Lifestyle Management**

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

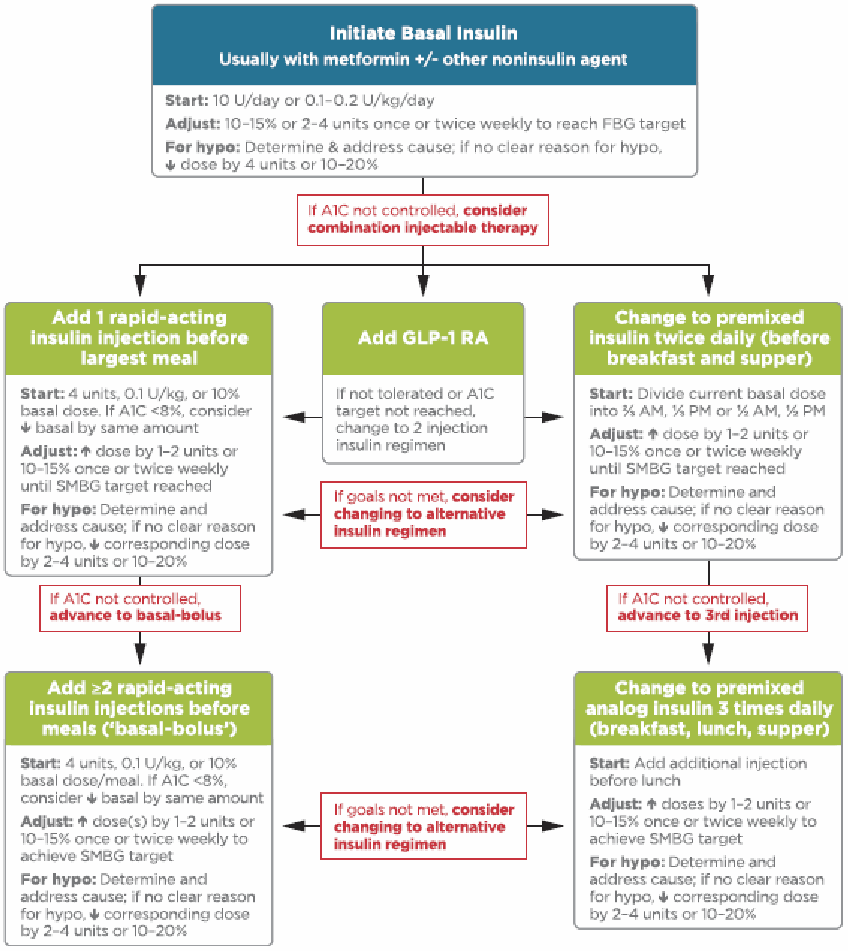
Triple Therapy **Metformin +** **Lifestyle Management**

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin§	or GLP-1-RA	or Insulin§	or GLP-1-RA
or Insulin§	or Insulin§		or Insulin§		

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy **(See Figure 8.2)**

Figure 8.1—Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations. The order in the chart was determined by historical availability and the route of administration, with injectables to the right; it is not meant to denote any specific preference. Potential sequences of antihyperglycemic therapy for patients with type 2 diabetes are displayed, with the usual transition moving vertically from top to bottom (although horizontal movement within therapy stages is also possible, depending on the circumstances). DPP-4-i, DPP-4 inhibitor; fxs, fractures; GI, gastrointestinal; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; GU, genitourinary; HF, heart failure; Hypo, hypoglycemia; SGLT2-i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. *See ref. 21 for description of efficacy and cost categorization. §Usually a basal insulin (NPH, glargine, detemir, degludec). Adapted with permission from Inzucchi et al. (21).

	 **Figure 8.2**—Combination injectable therapy for type 2 diabetes. FBG, fasting blood glucose; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; hypo, hypoglycemia. Adapted with permission from Inzucchi et al. (21).
Nationale Versorgungs-Leitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes, 2014 [8]. **Version 4. August 2013** **(Stand: November 2014)**	• S3 Leitlinie - Nationale VersorgungsLeitlinie von den Trägerorganisationen ‚Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften' • Gültigkeit: *… bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.* • Patientenpopulation: Typ-2-Diabetes • Ziel war es auf nationaler Ebene bestehende Leitlinien zusammenzuführen und mit den beteiligten Fachgesellschaften einen Konsens zu den Eckpunkten der Therapie des Typ-2-Diabetes zu erreichen. ***Version 4, November 2014: Redaktionelle Korrekturen*** *sowie Änderung eines Satzes auf S. 90 unter der Überschrift „Durchführung des oGTT" (alt: „Bei Laboreinsendung ist auf eine effektive Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten durch Verwendung von NaF-beschichteten Röhrchen zu achten."; neu: „Bei Laboreinsendung ist auf eine effektive Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten durch Verwendung von Blutentnahmeröhrchen mit NaF und einem zusätzlichen*

Glykolyseinhibitor wie z. B. Citrat/Citratpuffer zu achten [172; 173].“

Methodik

(Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014)

Grundlage der Leitlinie

- Unter Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [36], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [37], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [38], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [39; 40], des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [41], sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [42].
- Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT → Auswahl der Leitlinien erfolgt in 3 Schritten:
    - Auswahl potentieller Leitlinien entsprechend definierter Fragestellung
    - Methodische Qualitätsüberprüfung I der LL
    - Methodische Qualitätsüberprüfung II durch Domäne 3 des DELBi Instruments der LL
- Suchzeitraum: inkl. 2012

GoR:

Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“

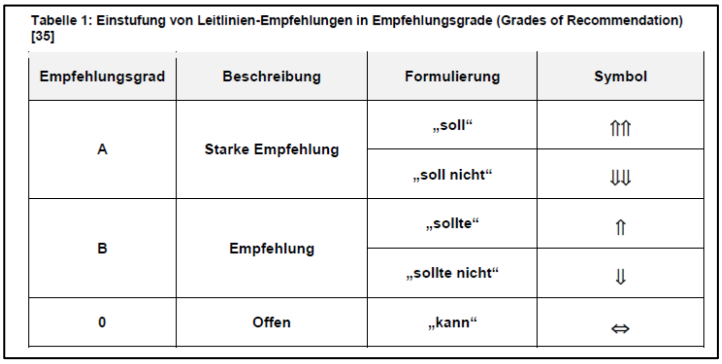
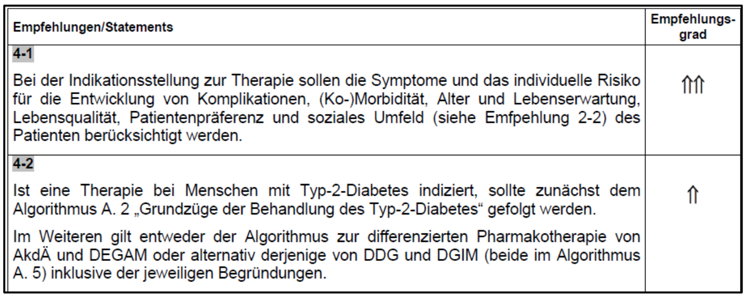


Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [35]

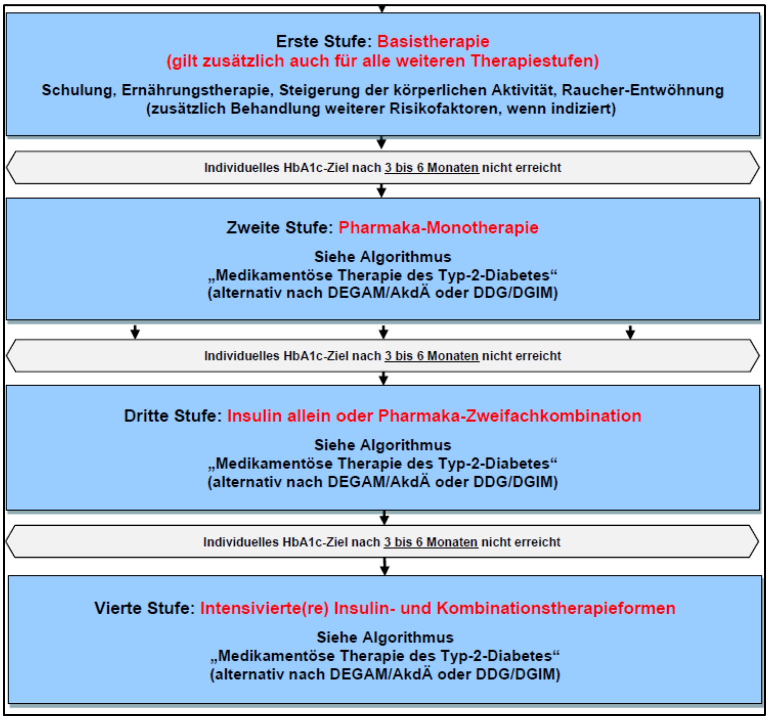
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	⇑⇑
		„soll nicht“	⇓⇓
B	Empfehlung	„sollte“	⇑
		„sollte nicht“	⇓
0	Offen	„kann“	⇔

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

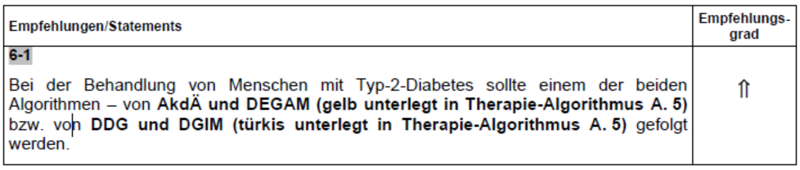


Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-1 Bei der Indikationsstellung zur Therapie sollen die Symptome und das individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, (Ko-)Morbidität, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenpräferenz und soziales Umfeld (siehe Emfpehlung 2-2) des Patienten berücksichtigt werden.	⇑⇑
4-2 Ist eine Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes indiziert, sollte zunächst dem Algorithmus A. 2 „Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes“ gefolgt werden. Im Weiteren gilt entweder der Algorithmus zur differenzierten Pharmakotherapie von AkdÄ und DEGAM oder alternativ derjenige von DDG und DGIM (beide im Algorithmus A. 5) inklusive der jeweiligen Begründungen.	⇑

Algorithmus A. 2: Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes

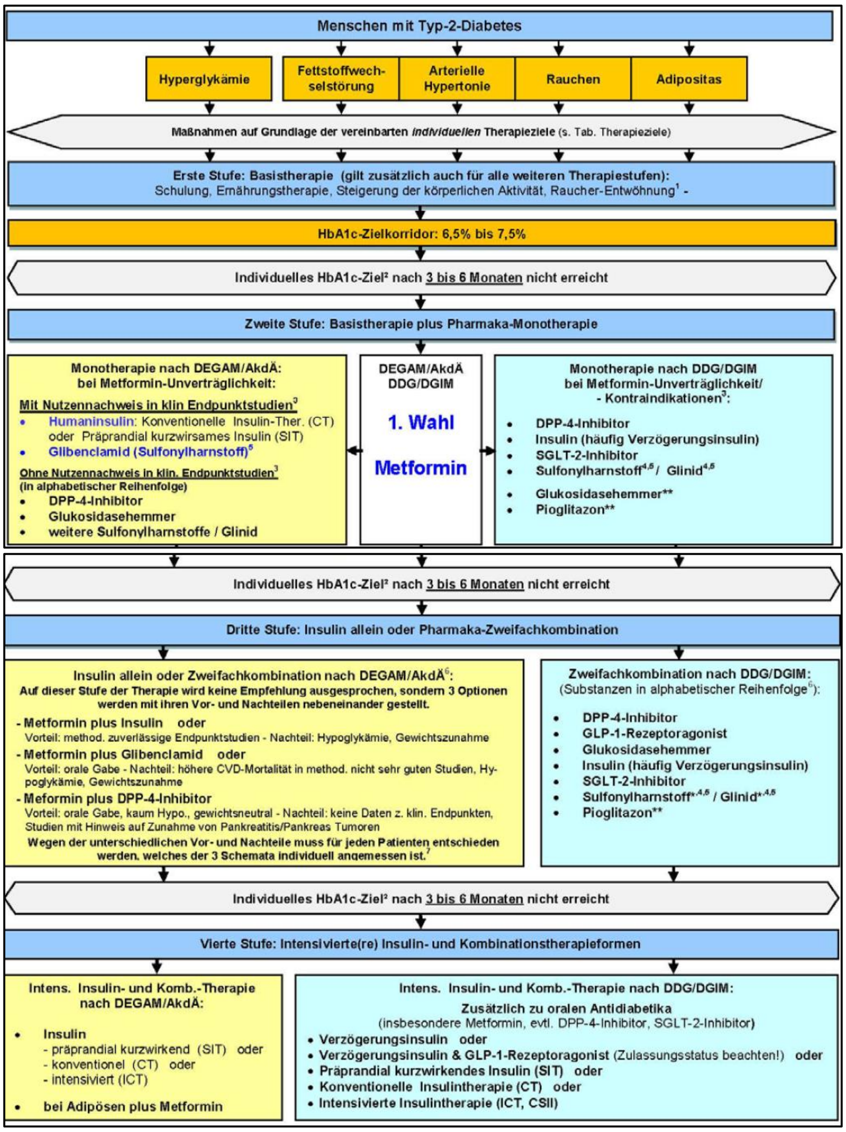


a. Empfehlungen - **Pharmakotherapie**



Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-1 Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von **AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5)** bzw. von **DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5)** gefolgt werden.	⇑

Algorithmus: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

- Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ (gelb)
- Therapiealgorithmus von DDG und DGIM (blau)

Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert.

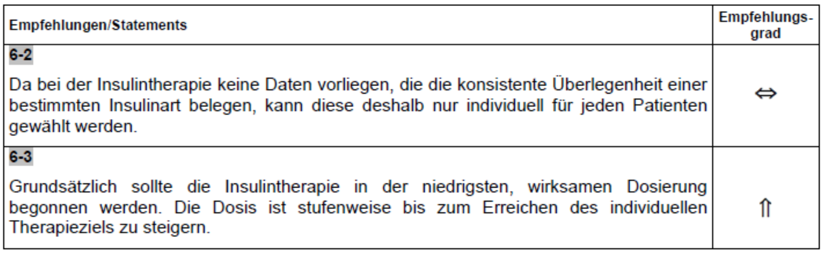
Orale Antidiabetika

	Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte • Metformin Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM). Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten. • Sulfonylharnstoffe (SH) Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden… . Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen. **Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte** • Alpha-Glukosidasehemmer Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukosesenkende Wirkung. Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn unerwünschte Wirkungen in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Diese sind reversibel und in der Regel vermeidbar. Bei Kombination mit Metformin treten diese Nebenwirkungen gehäuft auf. • DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine) Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismusses kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig, eine gesteigerte Infekthäufigkeit gelegentlich vor und

	können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen. • SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine) Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch). Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin wird bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden. Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden. • Glinide Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden. • Glitazone (Thiazolidendione) Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profils am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden. Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B.

Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata



Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-2 Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	⇔
6-3 Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	⇑

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Insulintherapieschemata → Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

• **BOT**: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;

• **CT**: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• **SIT**: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• **ICT**: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

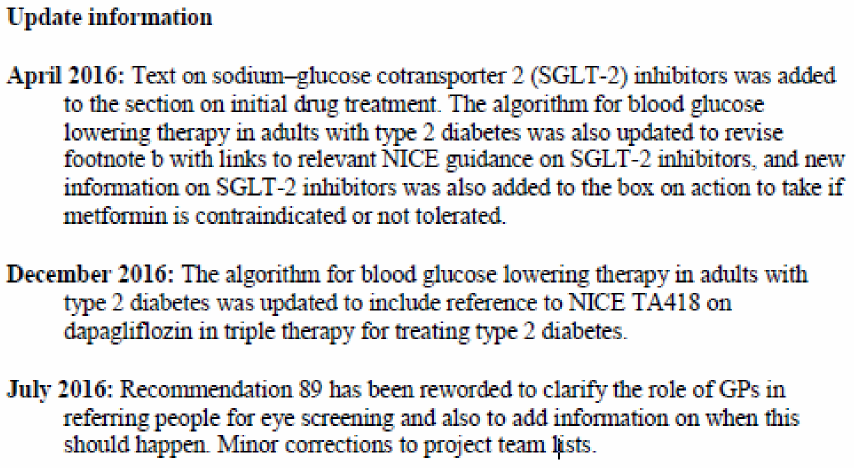
• **BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten**.

Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen.

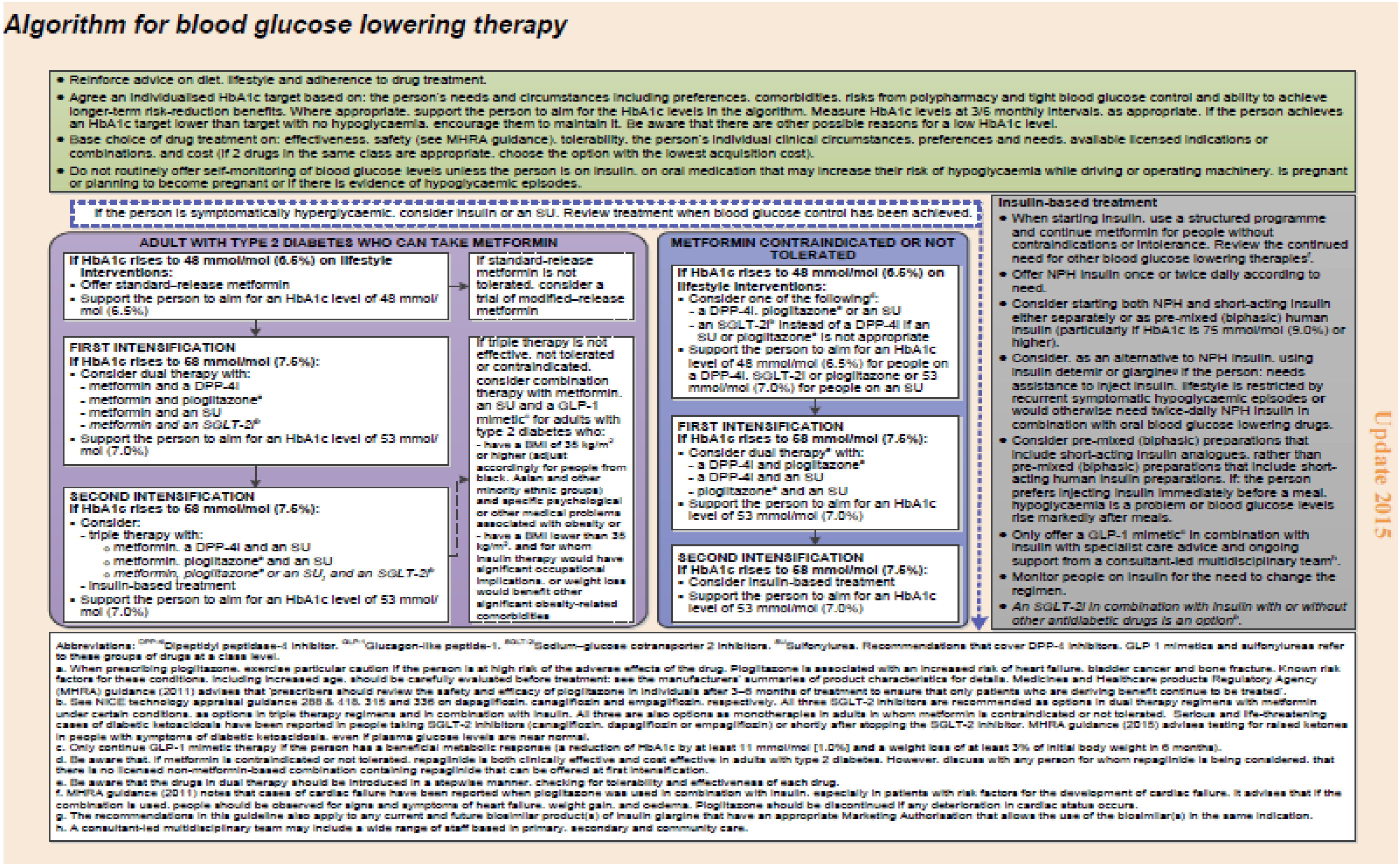
Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.

Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen)

Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender

	Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen. **Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte** **GLP-1-Rezeptorgonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)** Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1- Rezeptoragonisten (Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutid und Lixisenatide) in klinischen Studien gezeigt worden. GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismusses kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. *Hinweise durch FB Med* *Keine Verknüpfung der Empfehlungen mit der Literatur* *Keine Angabe von LoE*
NICE, 2015 [111]. Type 2 diabetes in adults: management. Updated May 2017	*This guidance is an update of NICE guideline CG87 (published May 2009) and replaces it.*
	Methodik  **Update information** **April 2016:** Text on sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors was added to the section on initial drug treatment. The algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes was also updated to revise footnote b with links to relevant NICE guidance on SGLT-2 inhibitors, and new information on SGLT-2 inhibitors was also added to the box on action to take if metformin is contraindicated or not tolerated. **December 2016:** The algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes was updated to include reference to NICE TA418 on dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes. **July 2016:** Recommendation 89 has been reworded to clarify the role of GPs in referring people for eye screening and also to add information on when this should happen. Minor corrections to project team lists. This guideline updates and replaces NICE guideline CG87, NICE

	guideline CG66, NICE technology appraisal guidance 248 and NICE technology appraisal guidance 203. Recommendations are marked as [new 2015], [2015], [2009] or [2009, amended 2015]: • [new 2015] indicates that the evidence has been reviewed and the recommendation has been added or updated. • [2015] indicates that the evidence has been reviewed but no change has been made to the recommended action. • [2009] indicates that the evidence has not been reviewed since 2009. • [2009, amended 2015] or [2009, amended 2016] indicates that the evidence has not been reviewed since 2009, but either changes havebeen made to the recommendation wording that change the meaning or NICE has made editorial changes to the original wording to clarify the action to be taken (see below). GRADE was used to assess the quality of evidence for the selected outcomes as specified in ‘The guidelines manual (2012)’
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Algorithm for blood glucose lowering therapy

- Reinforce advice on diet, lifestyle and adherence to drug treatment.
- Agree an individualised HbA1c target based on: the person's needs and circumstances including preferences, comorbidities, risks from polypharmacy and tight blood glucose control and ability to achieve longer-term risk-reduction benefits. Where appropriate, support the person to aim for the HbA1c levels in the algorithm. Measure HbA1c levels at 3/6 monthly intervals, as appropriate. If the person achieves an HbA1c target lower than target with no hypoglycaemia, encourage them to maintain it. Be aware that there are other possible reasons for a low HbA1c level.
- Base choice of drug treatment on: effectiveness, safety (see MHRA guidance), tolerability, the person's individual clinical circumstances, preferences and needs, available licensed indications or combinations, and cost (if 2 drugs in the same class are appropriate, choose the option with the lowest acquisition cost).
- Do not routinely offer self-monitoring of blood glucose levels unless the person is on insulin, on oral medication that may increase their risk of hypoglycaemia while driving or operating machinery, is pregnant or planning to become pregnant or if there is evidence of hypoglycaemic episodes.

If the person is symptomatically hyperglycaemic, consider insulin or an SU. Review treatment when blood glucose control has been achieved.

ADULT WITH TYPE 2 DIABETES WHO CAN TAKE METFORMIN

If HbA1c rises to 48 mmol/mol (6.5%) on lifestyle interventions:
- Offer standard–release metformin
- Support the person to aim for an HbA1c level of 48 mmol/mol (6.5%)

If standard-release metformin is not tolerated, consider a trial of modified–release metformin

FIRST INTENSIFICATION
If HbA1c rises to 58 mmol/mol (7.5%):
- Consider dual therapy with:
  - metformin and a DPP-4i
  - metformin and pioglitazone[a]
  - metformin and an SU
  - *metformin and an SGLT-2i[b]*
- Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%)

SECOND INTENSIFICATION
If HbA1c rises to 58 mmol/mol (7.5%):
- Consider:
  - triple therapy with:
    - metformin, a DPP-4i and an SU
    - metformin, pioglitazone[a] and an SU
    - *metformin, pioglitazone[a] or an SU, and an SGLT-2i[b]*
  - insulin-based treatment
- Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%)

If triple therapy is not effective, not tolerated or contraindicated, consider combination therapy with metformin, an SU and a GLP-1 mimetic[c] for adults with type 2 diabetes who:
- have a BMI of 35 kg/m^2 or higher (adjust accordingly for people from black, Asian and other minority ethnic groups) and specific psychological or other medical problems associated with obesity or
- have a BMI lower than 35 kg/m^2, and for whom insulin therapy would have significant occupational implications, or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities

METFORMIN CONTRAINDICATED OR NOT TOLERATED

If HbA1c rises to 48 mmol/mol (6.5%) on lifestyle interventions:
- Consider one of the following[d]:
  - a DPP-4i, pioglitazone[a] or an SU
  - an SGLT-2i[b] instead of a DPP-4i if an SU or pioglitazone[a] is not appropriate
- Support the person to aim for an HbA1c level of 48 mmol/mol (6.5%) for people on a DPP-4i, SGLT-2i or pioglitazone or 53 mmol/mol (7.0%) for people on an SU

FIRST INTENSIFICATION
If HbA1c rises to 58 mmol/mol (7.5%):
- Consider dual therapy[e] with:
  - a DPP-4i and pioglitazone[a]
  - a DPP-4i and an SU
  - pioglitazone[a] and an SU
- Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%)

SECOND INTENSIFICATION
If HbA1c rises to 58 mmol/mol (7.5%):
- Consider insulin-based treatment
- Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%)

Insulin-based treatment
- When starting insulin, use a structured programme and continue metformin for people without contraindications or intolerance. Review the continued need for other blood glucose lowering therapies[f].
- Offer NPH insulin once or twice daily according to need.
- Consider starting both NPH and short-acting insulin either separately or as pre-mixed (biphasic) human insulin (particularly if HbA1c is 75 mmol/mol (9.0%) or higher).
- Consider, as an alternative to NPH insulin, using insulin detemir or glargine[g] if the person: needs assistance to inject insulin, lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes or would otherwise need twice-daily NPH insulin in combination with oral blood glucose lowering drugs.
- Consider pre-mixed (biphasic) preparations that include short-acting insulin analogues, rather than pre-mixed (biphasic) preparations that include short-acting human insulin preparations, if: the person prefers injecting insulin immediately before a meal, hypoglycaemia is a problem or blood glucose levels rise markedly after meals.
- Only offer a GLP-1 mimetic[c] in combination with insulin with specialist care advice and ongoing support from a consultant-led multidisciplinary team[h].
- Monitor people on insulin for the need to change the regimen.
- *An SGLT-2i in combination with insulin with or without other antidiabetic drugs is an option[b].*

Abbreviations: [DPP-4i]Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, [GLP-1]Glucagon-like peptide-1, [SGLT-2i]Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors, [SU]Sulfonylurea. Recommendations that cover DPP-4 inhibitors, GLP 1 mimetics and sulfonylureas refer to these groups of drugs at a class level.

a. When prescribing pioglitazone, exercise particular caution if the person is at high risk of the adverse effects of the drug. Pioglitazone is associated with an increased risk of heart failure, bladder cancer and bone fracture. Known risk factors for these conditions, including increased age, should be carefully evaluated before treatment: see the manufacturers' summaries of product characteristics for details. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) guidance (2011) advises that 'prescribers should review the safety and efficacy of pioglitazone in individuals after 3–6 months of treatment to ensure that only patients who are deriving benefit continue to be treated'.

b. See NICE technology appraisal guidance 288 & 418, 315 and 336 on dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin, respectively. All three SGLT-2 inhibitors are recommended as options in dual therapy regimens with metformin under certain conditions, as options in triple therapy regimens and in combination with insulin. All three are also options as monotherapies in adults in whom metformin is contraindicated or not tolerated. Serious and life-threatening cases of diabetic ketoacidosis have been reported in people taking SGLT-2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin or empagliflozin) or shortly after stopping the SGLT-2 inhibitor. MHRA guidance (2015) advises testing for raised ketones in people with symptoms of diabetic ketoacidosis, even if plasma glucose levels are near normal.

c. Only continue GLP-1 mimetic therapy if the person has a beneficial metabolic response (a reduction of HbA1c by at least 11 mmol/mol [1.0%] and a weight loss of at least 3% of initial body weight in 6 months).

d. Be aware that, if metformin is contraindicated or not tolerated, repaglinide is both clinically effective and cost effective in adults with type 2 diabetes. However, discuss with any person for whom repaglinide is being considered, that there is no licensed non-metformin-based combination containing repaglinide that can be offered at first intensification.

e. Be aware that the drugs in dual therapy should be introduced in a stepwise manner, checking for tolerability and effectiveness of each drug.

f. MHRA guidance (2011) notes that cases of cardiac failure have been reported when pioglitazone was used in combination with insulin, especially in patients with risk factors for the development of cardiac failure. It advises that if the combination is used, people should be observed for signs and symptoms of heart failure, weight gain, and oedema. Pioglitazone should be discontinued if any deterioration in cardiac status occurs.

g. The recommendations in this guideline also apply to any current and future biosimilar product(s) of insulin glargine that have an appropriate Marketing Authorisation that allows the use of the biosimilar(s) in the same indication.

h. A consultant-led multidisciplinary team may include a wide range of staff based in primary, secondary and community care.

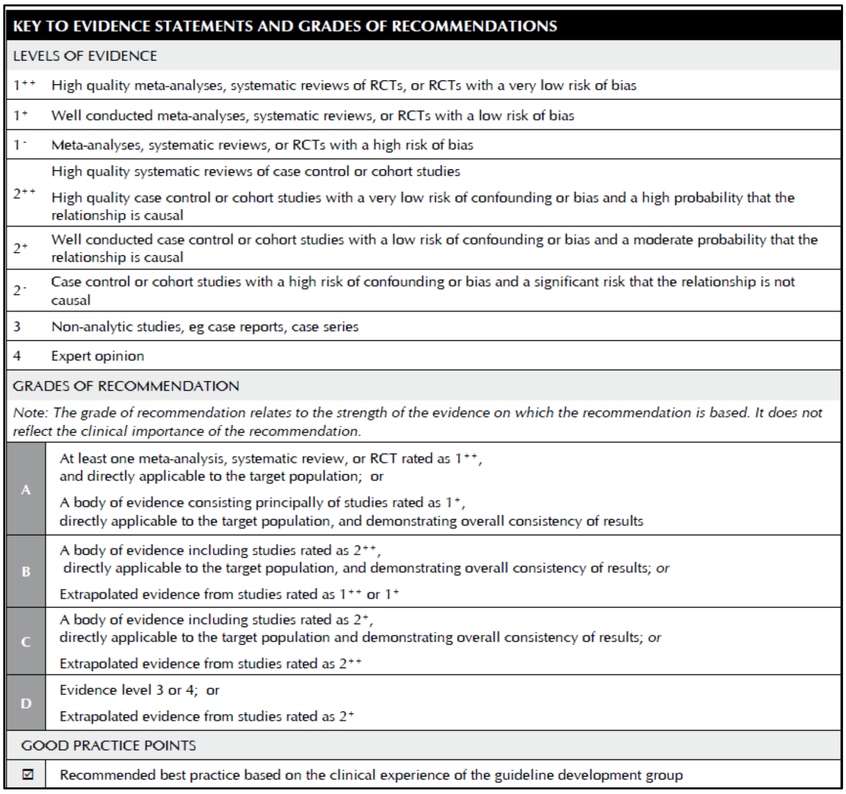
Update 2015

SIGN, 2013 [118]. Management of diabetes A national clinical guideline (116)	This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite) SIGN guidelines are developed using an explicit methodology based on three core principles: • Development is carried out by multidisciplinary, nationally

representative groups

- A systematic review is conducted to identify and critically appraise the evidence
- Recommendations are explicitly linked to the supporting evidence.

SIGN guidelines are based on a systematic review of the evidence, undertaken by guideline development group members, with support from the SIGN Executive. A detailed description of SIGN’s methodology is given in our handbook. This was originally our 50th guideline – and is therefore commonly referred to as SIGN50.



KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS

LEVELS OF EVIDENCE

1^{++}	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1^{+}	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1^{-}	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2^{++}	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2^{+}	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2^{-}	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GRADES OF RECOMMENDATION

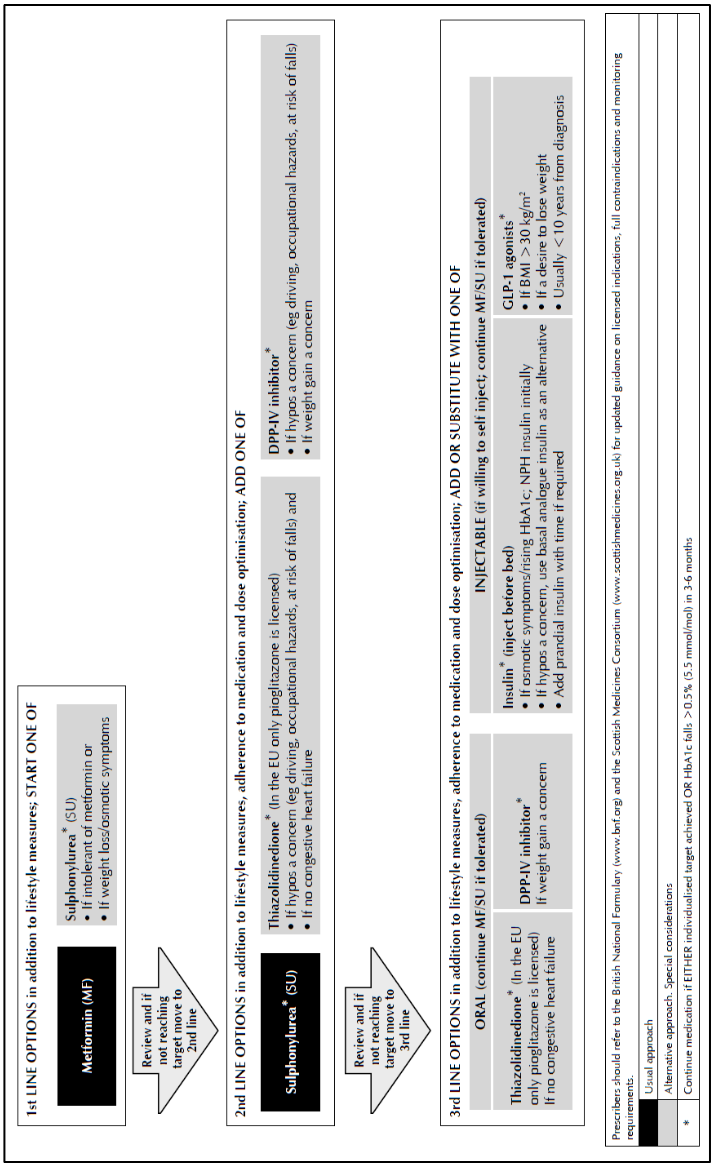
Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1^{++}, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 1^{++} or 1^{+}
C	A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++}
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}

GOOD PRACTICE POINTS

☑	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Freitext/Empfehlungen/Hinweise



1st LINE OPTIONS in addition to lifestyle measures; START ONE OF

Metformin (MF)

Sulphonylurea* (SU)
- If intolerant of metformin or
- If weight loss/osmotic symptoms

Review and if not reaching target move to 2nd line

2nd LINE OPTIONS in addition to lifestyle measures, adherence to medication and dose optimisation; ADD ONE OF

Sulphonylurea* (SU)

Thiazolidinedione* (In the EU only pioglitazone is licensed)
- If hypos a concern (eg driving, occupational hazards, at risk of falls) and
- If no congestive heart failure

DPP-IV inhibitor*
- If hypos a concern (eg driving, occupational hazards, at risk of falls)
- If weight gain a concern

Review and if not reaching target move to 3rd line

3rd LINE OPTIONS in addition to lifestyle measures, adherence to medication and dose optimisation; ADD OR SUBSTITUTE WITH ONE OF

ORAL (continue MF/SU if tolerated)

Thiazolidinedione* (In the EU only pioglitazone is licensed)
If no congestive heart failure

DPP-IV inhibitor*
If weight gain a concern

INJECTABLE (if willing to self inject; continue MF/SU if tolerated)

Insulin* **(inject before bed)**
- If osmotic symptoms/rising HbA1c; NPH insulin initially
- If hypos a concern, use basal analogue insulin as an alternative
- Add prandial insulin with time if required

GLP-1 agonists*
- If BMI > 30 kg/m²
- If a desire to lose weight
- Usually < 10 years from diagnosis

Prescribers should refer to the British National Formulary (www.bnf.org) and the Scottish Medicines Consortium (www.scottishmedicines.org.uk) for updated guidance on licensed indications, full contraindications and monitoring requirements.

■	Usual approach
▨	Alternative approach. Special considerations
*	Continue medication if EITHER individualised target achieved OR HbA1c falls >0.5% (5.5 mmol/mol) in 3-6 months

A	**An HbA1c target of 7.0%** *(53 mmol/mol)* **among people with type 2 diabetes is reasonable to reduce risk of microvascular disease and macrovascular disease. A target of 6.5%** *(48 mmol/mol)* **may be appropriate at diagnosis. Targets should be set for individuals in order to balance benefits with harms, in particular hypoglycaemia and weight gain.**

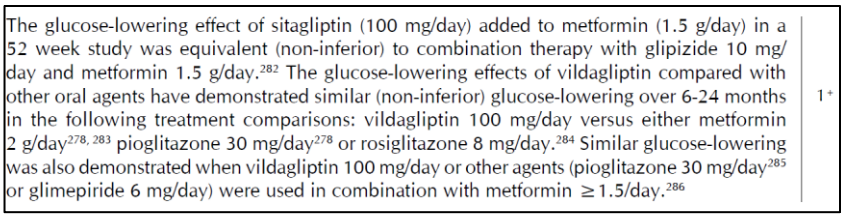
DIPEPTIDYL peptidase-4 inhibitors

A	**DPP-4 inhibitors may be used to improve blood glucose control in people with type 2 diabetes.**

GLYCAEMIC CONTROL

Compared with placebo, sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin were shown to be effective at lowering HbA1c by 0.7% (7.65 mmol/mol), 0.6% (6.56 mmol/mol) and 0.6% (6.56 mmol/mol) respectively.[278-280] These data include studies where DDP-4 inhibitors have been used as monotherapy *v* placebo,[278-280] dual therapy in combination with metformin, sulphonylurea or thiazolidinedione *v* placebo[278-280] and for sitagliptin as triple therapy in combination with metformin and sulphonylurea.[281]

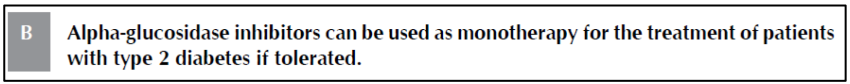
1^{++}



The glucose-lowering effect of sitagliptin (100 mg/day) added to metformin (1.5 g/day) in a 52 week study was equivalent (non-inferior) to combination therapy with glipizide 10 mg/day and metformin 1.5 g/day.[282] The glucose-lowering effects of vildagliptin compared with other oral agents have demonstrated similar (non-inferior) glucose-lowering over 6-24 months in the following treatment comparisons: vildagliptin 100 mg/day versus either metformin 2 g/day[278, 283] pioglitazone 30 mg/day[278] or rosiglitazone 8 mg/day.[284] Similar glucose-lowering was also demonstrated when vildagliptin 100 mg/day or other agents (pioglitazone 30 mg/day[285] or glimepiride 6 mg/day) were used in combination with metformin ≥1.5/day.[286]

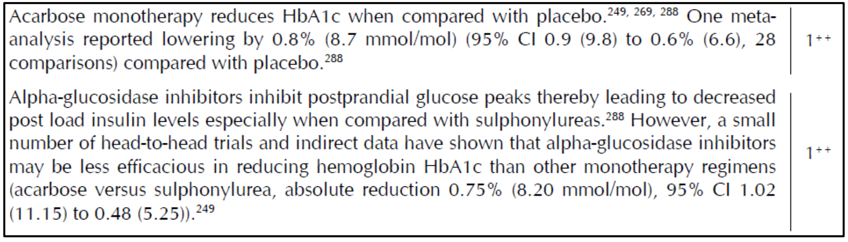
1+

Alpha-glucosidase inhibitors



B

Alpha-glucosidase inhibitors can be used as monotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes if tolerated.



Acarbose monotherapy reduces HbA1c when compared with placebo.[249, 269, 288] One meta-analysis reported lowering by 0.8% (8.7 mmol/mol) (95% CI 0.9 (9.8) to 0.6% (6.6), 28 comparisons) compared with placebo.[288]

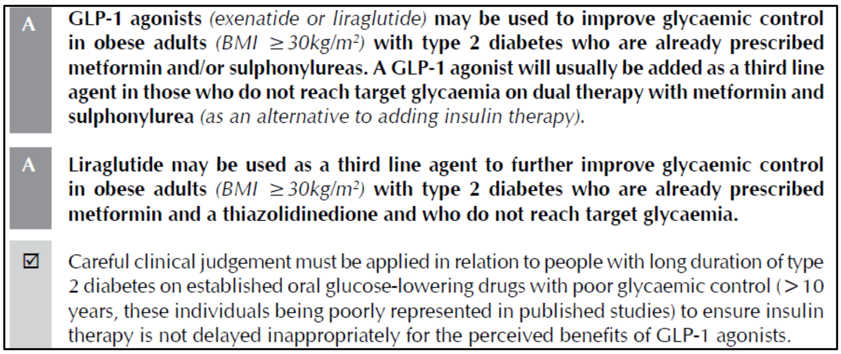
1++

Alpha-glucosidase inhibitors inhibit postprandial glucose peaks thereby leading to decreased post load insulin levels especially when compared with sulphonylureas.[288] However, a small number of head-to-head trials and indirect data have shown that alpha-glucosidase inhibitors may be less efficacious in reducing hemoglobin HbA1c than other monotherapy regimens (acarbose versus sulphonylurea, absolute reduction 0.75% (8.20 mmol/mol), 95% CI 1.02 (11.15) to 0.48 (5.25)).[249]

1++

There are insufficient large randomised controlled trials of long duration that compare alpha-glucosidase inhibitors with other glucose-lowering agents.

Glucagon Like Peptide-1 agonists



A

GLP-1 agonists *(exenatide or liraglutide)* **may be used to improve glycaemic control in obese adults** *(BMI ≥30kg/m²)* **with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and/or sulphonylureas. A GLP-1 agonist will usually be added as a third line agent in those who do not reach target glycaemia on dual therapy with metformin and sulphonylurea** *(as an alternative to adding insulin therapy).*

A

Liraglutide may be used as a third line agent to further improve glycaemic control in obese adults *(BMI ≥30kg/m²)* **with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and a thiazolidinedione and who do not reach target glycaemia.**

☑

Careful clinical judgement must be applied in relation to people with long duration of type 2 diabetes on established oral glucose-lowering drugs with poor glycaemic control (>10 years, these individuals being poorly represented in published studies) to ensure insulin therapy is not delayed inappropriately for the perceived benefits of GLP-1 agonists.

Two GLP-1 agonists are currently available: exenatide, which requires twice daily injection and has a half-life of four hours, and liraglutide, which requires once daily injection and has a half-life of 11-13 hours.

Three placebo-controlled RCTs of 26 weeks duration were reported in a meta-analysis which demonstrated that in people with type 2 diabetes (disease duration 6-9 years, baseline BMI 30-34 kg/m^2) exenatide (10 mcg twice daily) compared with placebo added to oral glucose-lowering agents (metformin and/or sulphonylurea) significantly reduced HbA1c (WMD for change in HbA1c from baseline -0.95% (-10.38 mmol/mol), 95% CI -1.21 (-13.22) to -0.7 (-7.65)).[287] Those with a baseline HbA1c >9% (75 mmol/mol) had a larger reduction in HbA1c. 1++

Four placebo-controlled RCTs of 26 weeks duration reported in a meta-analysis demonstrated that in people with type 2 diabetes (disease duration 5-9 years, baseline BMI 30.0-33.5 kg m^2) liraglutide (1.2-1.8 mg once daily) compared with placebo added to oral glucose-lowering agents (metformin and/or sulphonyurea or metformin and thiazolidinediones) significantly reduced HbA1c (WMD for change in HbA1c from baseline -1.0% (-10.93 mmol/mol), 95% CI -1.1 (-12.02) to -0.8 (-8.74)).[293] 1++

A meta-analysis reported data from two studies comparing exenatide therapy with insulin therapy. In both trials exenatide therapy added to oral glucose-lowering agents was compared with once or twice daily insulin added to oral glucose-lowering agents. Both exenatide and insulin therapy added to oral glucose-lowering agents resulted in a similar reduction in HbA1c, (WMD for change in HbA1c from baseline -0.06% (-0.66 mmol/mol), 95% CI -0.22 (-2.4) to 0.1 (1.09)).[287] 1++

A meta-analysis of two RCTs of 26 and 52 weeks duration, respectively, comparing liraglutide (1.2–1.8 mg once daily) with glimepiride (4–8 mg daily) reported no significant difference in HbA1c at study endpoint.[293] 1++

In one RCT of 26 weeks duration, liraglutide 1.8 mg once daily added to oral glucose-lowering agents (metformin and sulphonylurea) reduced mean HbA1c by 1.12% (12.24 mmol/mol); in comparison exenatide 10 mcg twice daily reduced HbA1c by 0.79% (8.63 mmol/mol). The estimated treatment difference was -0.33% (-3.61 mmol/mol), (95% CI -0.47 (-5.14) to -0.18 (-1.97), p<0.0001).[294] 1+

(4) Insulin

A **Oral metformin and sulphonylurea therapy should be continued when insulin therapy is initiated to maintain or improve glycaemic control.**

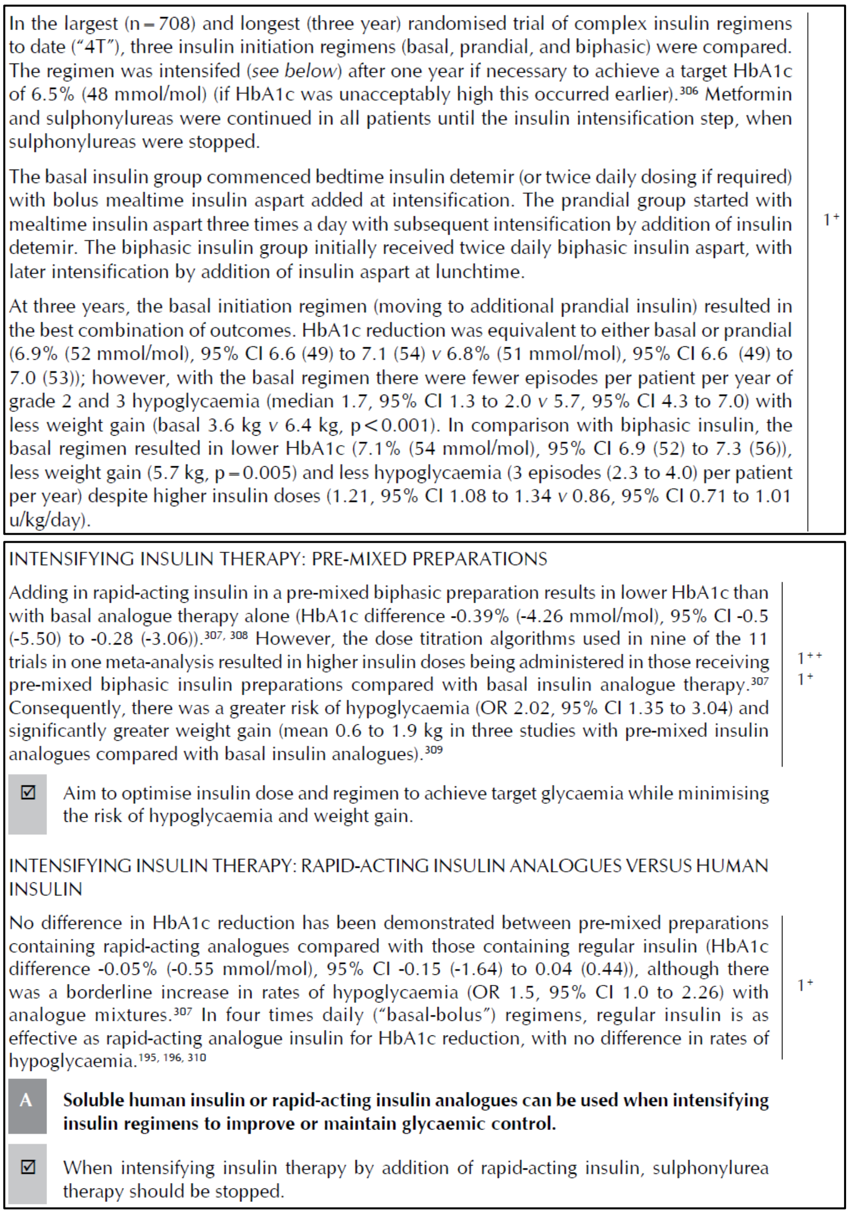
A systematic review showed that when starting insulin therapy, continuing metformin therapy is associated with lower HbA1c (by up to 0.6% (6.6 mmol/mol)) and less weight gain (by up to 3.7 kg) without an increase in the risk of hypoglycaemia.[300] Continuing sulphonylurea therapy when starting once daily insulin monotherapy is associated with a greater HbA1c reduction (0.3% (3.3 mmol/mol), 95% CI 0.0 (0.0) to 0.6 (6.6)) than insulin monotherapy alone. Continuing metformin, or sulphonylurea or both, in combination resulted in lower insulin requirements by 46% (range -5% to 74%) compared with insulin monotherapy alone. 1++

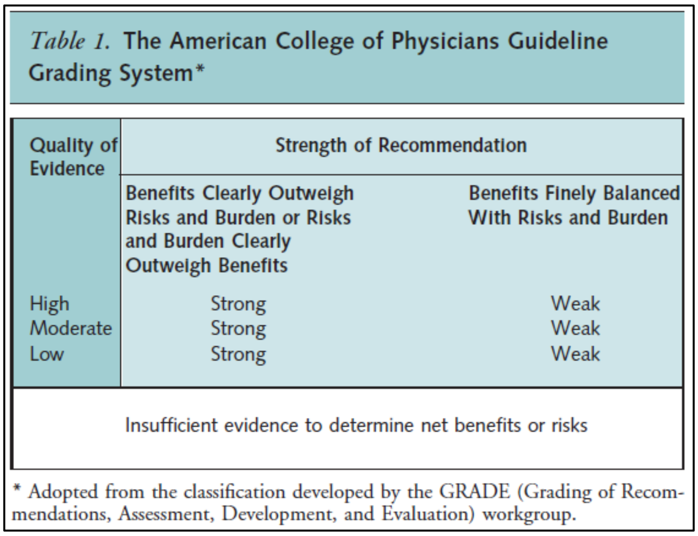
A **Once daily bedtime NPH insulin should be used when adding insulin to metformin and/or sulphonylurea therapy. Basal insulin analogues should be considered if there are concerns regarding hypoglycaemia risk.**

When starting insulin therapy as a single injection before bed-time, NPH insulin is as effective in reducing HbA1c as basal insulin analogue therapy.[195, 301-304] However, basal insulin analogue therapy is associated with fewer episodes of nocturnal and overall hypoglycaemia (*see table 2*).[304] No difference was seen for severe hypoglycaemia. Collating evidence from six short term trials, it was necessary to treat eight patients with type 2 diabetes (95% CI 6 to 11) with glargine compared with NPH (continuing oral agents) to avoid one episode of nocturnal hypoglycaemia.[305] Weight gain was slightly less with detemir than with NPH insulin when added to oral glucose-lowering agents (1 kg, 95% CI -1.69 to -0.23 kg).[197] 1++

In a UK health technology assessment of newer drugs for blood glucose control in type 2 diabetes, the incremental cost per quality adjusted life year (QALY) gained for use of glargine in place of NPH insulin was estimated at £320,029; for detemir the equivalent cost estimate was £417,625.[304] 1++

A **When commencing insulin therapy, bedtime basal insulin should be initiated and the dose titrated against morning *(fasting)* glucose. If the HbA1c level does not reach target then addition of prandial insulin should be considered.**

	 In the largest (n = 708) and longest (three year) randomised trial of complex insulin regimens to date ("4T"), three insulin initiation regimens (basal, prandial, and biphasic) were compared. The regimen was intensifed (*see below*) after one year if necessary to achieve a target HbA1c of 6.5% (48 mmol/mol) (if HbA1c was unacceptably high this occurred earlier).[306] Metformin and sulphonylureas were continued in all patients until the insulin intensification step, when sulphonylureas were stopped. The basal insulin group commenced bedtime insulin detemir (or twice daily dosing if required) with bolus mealtime insulin aspart added at intensification. The prandial group started with mealtime insulin aspart three times a day with subsequent intensification by addition of insulin detemir. The biphasic insulin group initially received twice daily biphasic insulin aspart, with later intensification by addition of insulin aspart at lunchtime. At three years, the basal initiation regimen (moving to additional prandial insulin) resulted in the best combination of outcomes. HbA1c reduction was equivalent to either basal or prandial (6.9% (52 mmol/mol), 95% CI 6.6 (49) to 7.1 (54) *v* 6.8% (51 mmol/mol), 95% CI 6.6 (49) to 7.0 (53)); however, with the basal regimen there were fewer episodes per patient per year of grade 2 and 3 hypoglycaemia (median 1.7, 95% CI 1.3 to 2.0 *v* 5.7, 95% CI 4.3 to 7.0) with less weight gain (basal 3.6 kg *v* 6.4 kg, $p<0.001$). In comparison with biphasic insulin, the basal regimen resulted in lower HbA1c (7.1% (54 mmol/mol), 95% CI 6.9 (52) to 7.3 (56)), less weight gain (5.7 kg, $p=0.005$) and less hypoglycaemia (3 episodes (2.3 to 4.0) per patient per year) despite higher insulin doses (1.21, 95% CI 1.08 to 1.34 *v* 0.86, 95% CI 0.71 to 1.01 u/kg/day). 1^{+} INTENSIFYING INSULIN THERAPY: PRE-MIXED PREPARATIONS Adding in rapid-acting insulin in a pre-mixed biphasic preparation results in lower HbA1c than with basal analogue therapy alone (HbA1c difference -0.39% (-4.26 mmol/mol), 95% CI -0.5 (-5.50) to -0.28 (-3.06)).[307, 308] However, the dose titration algorithms used in nine of the 11 trials in one meta-analysis resulted in higher insulin doses being administered in those receiving pre-mixed biphasic insulin preparations compared with basal insulin analogue therapy.[307] Consequently, there was a greater risk of hypoglycaemia (OR 2.02, 95% CI 1.35 to 3.04) and significantly greater weight gain (mean 0.6 to 1.9 kg in three studies with pre-mixed insulin analogues compared with basal insulin analogues).[309] 1^{++} 1^{+} ☑ Aim to optimise insulin dose and regimen to achieve target glycaemia while minimising the risk of hypoglycaemia and weight gain. INTENSIFYING INSULIN THERAPY: RAPID-ACTING INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN No difference in HbA1c reduction has been demonstrated between pre-mixed preparations containing rapid-acting analogues compared with those containing regular insulin (HbA1c difference -0.05% (-0.55 mmol/mol), 95% CI -0.15 (-1.64) to 0.04 (0.44)), although there was a borderline increase in rates of hypoglycaemia (OR 1.5, 95% CI 1.0 to 2.26) with analogue mixtures.[307] In four times daily ("basal-bolus") regimens, regular insulin is as effective as rapid-acting analogue insulin for HbA1c reduction, with no difference in rates of hypoglycaemia.[195, 196, 310] 1^{+} A **Soluble human insulin or rapid-acting insulin analogues can be used when intensifying insulin regimens to improve or maintain glycaemic control.** ☑ When intensifying insulin therapy by addition of rapid-acting insulin, sulphonylurea therapy should be stopped.
Qaseem A et al., 2017 [115]. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians Siehe auch: **Qaseem A et al.,**	The American College of Physicians (ACP) developed this guideline to present the evidence and provide clinical recommendations on the comparative effectiveness and safety of type 2 diabetes medications.
	Methodik Grundlage der Leitlinie The evidence report informing this guideline reviewed data for 11 FDA-approved, unique classes of drugs for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes **Key question 1:** In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of hemoglobin A1c [HbA1c]), weight, or lipids? **Key question 2:** In adults aged 18 years or older with type 2

<table>
<tr>
<td>2012 [116].</td>
<td>
<p>diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes: all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (for example, myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy?</p>
<p>Key question 3: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of these treatment options in terms of the following adverse events and side effects: hypoglycemia, liver injury, congestive heart failure, severe lactic acidosis, cancer, severe allergic reactions, hip and nonhip fractures, pancreatitis, cholecystitis, macular edema or decreased vision, and gastrointestinal side effects?</p>
<p>Key question 4: Do safety and effectiveness of these treatment options differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults aged 65 years or older, in terms of mortality, hypoglycemia, and cardiovascular and cerebrovascular outcomes? (no sufficient evidence available)</p>
<p>Literature search:</p>
<p>Update systematic search done by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center. This review updates a 2007 systematic review on the same topic in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials until 2010</p>
<p><i>Quality of RCTs</i> <i>judged by Jadad scale</i></p>
<p>LoE/GoR:</p>
<p>This guideline rates the recommendations by using the American College of Physicians guideline grading system, which is based on the GRADE system</p>

<p><i>Table 1.</i> The American College of Physicians Guideline Grading System*</p>
<table>
<tr><th>Quality of Evidence</th><th colspan="2">Strength of Recommendation</th></tr>
<tr><th></th><th>Benefits Clearly Outweigh Risks and Burden or Risks and Burden Clearly Outweigh Benefits</th><th>Benefits Finely Balanced With Risks and Burden</th></tr>
<tr><td>High</td><td>Strong</td><td>Weak</td></tr>
<tr><td>Moderate</td><td>Strong</td><td>Weak</td></tr>
<tr><td>Low</td><td>Strong</td><td>Weak</td></tr>
<tr><td colspan="3">Insufficient evidence to determine net benefits or risks</td></tr>
</table>
<p>* Adopted from the classification developed by the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) workgroup.</p>
<p>Details of the ACP guideline development process can be found in ACP's methods paper</p>
</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Recommendation 1: ACP recommends that clinicians</td>
</tr>
</table>

prescribe metformin to patients with type 2 diabetes when pharmacologic therapy is needed to improve glycemic control. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence)

Metformin is effective in reducing glycemic levels, is associated with weight loss and fewer hypoglycemic episodes, and is cheaper than most other pharmacologic agents. Although the evidence was considered low quality, metformin may have an advantage over sulfonylurea monotherapy in terms of cardiovascular mortality.

Therefore, unless contraindicated, metformin is the drug of choice for patients with type 2 diabetes, in addition to lifestyle modification. As defined by the FDA, metformin is contraindicated in patients with decreased tissue perfusion or hemodynamic instability, advanced liver disease, alcohol abuse, acute unstable congestive heart failure, or any condition that might lead to lactic acidosis. However, the FDA recently concluded that metformin is safe in patients with mild kidney impairment and in some patients with moderate kidney impairment (but is contraindicated in those with an estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m2) (137).

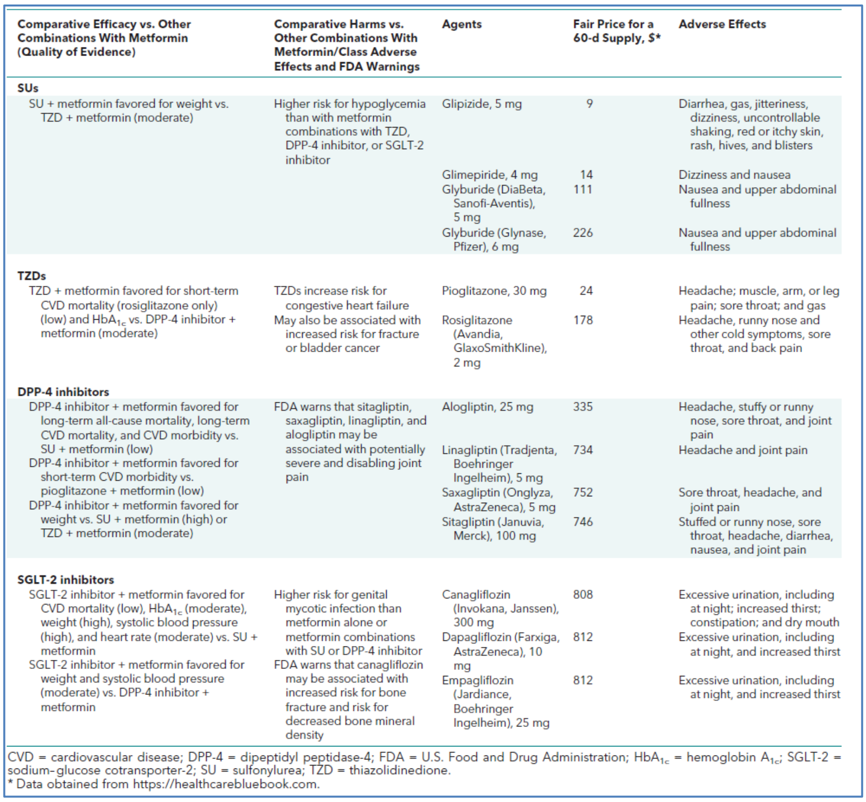
Recommendation 2: ACP recommends that clinicians consider adding a sulfonylurea, a thiazolidinedione, an SGLT-2 inhibitor, or a DPP-4 inhibitor to metformin to improve glycemic control when a second oral therapy is considered. (Grade: weak recommendation; moderate-quality evidence.)

ACP recommends that clinicians and patients select among medications after discussing benefits, adverse effects, and costs. Combination therapies with metformin were more effective than metformin monotherapy in reducing HbA1c levels, weight, and blood pressure in patients with type 2 diabetes. This recommendation is graded as weak because of the fine balance between benefits and harms for the various drug combinations. See Table 2 for a summary of the comparative benefits and harms of metformin combination therapies as well as the adverse effects and cost of each medication. The evidence review did not include therapies combining more than 2 agents. Combination therapies also were associated with an increased risk for adverse effects compared with monotherapy.

Sulfonylureas have been used for many years and are the least expensive oral agent to add to metformin. However, sulfonylureas, both alone and combined with other agents, are associated with an increased risk for mild, moderate, or severe hypoglycemia as well as weight gain. The evidence review did not address medication switching for patients currently taking sulfonylureas. Regarding patients whose glycemic levels are adequately controlled and who do not have adverse effects with sulfonylureas, keeping them on this drug may be reasonable.

The SGLT-2 inhibitors are favored over sulfonylureas as an add-on to metformin therapy in terms of cardiovascular mortality, HbA1c, weight, systolic blood pressure, and heart rate and are favored over DPP-4 inhibitors as an add-on to metformin therapy in terms of weight and systolic blood pressure. As an add-on to metformin therapy, DPP-4 inhibitors are favored over sulfonylureas for long-term all-cause mortality, longterm cardiovascular mortality, and cardiovascular morbidity; over pioglitazone for short-term cardiovascular morbidity; and over sulfonylureas or thiazolidinediones for weight.

Each class of drugs is associated with adverse effects, which are summarized in Table 2. The FDA warned that the DPP-4 inhibitors saxagliptin and alogliptin may increase the risk for heart failure, especially in patients who already have heart or kidney disease (138). The SGLT-2 inhibitors are associated with an increased risk for genital mycotic infections. Sulfonylureas are associated with an increased risk for hypoglycemia. Although this guideline addresses only oral pharmacologic therapy, patients with persistent hyperglycemia despite oral agents and lifestyle interventions may need insulin therapy.



Comparative Efficacy vs. Other Combinations With Metformin (Quality of Evidence)	Comparative Harms vs. Other Combinations With Metformin/Class Adverse Effects and FDA Warnings	Agents	Fair Price for a 60-d Supply, $*	Adverse Effects
SUs				
SU + metformin favored for weight vs. TZD + metformin (moderate)	Higher risk for hypoglycemia than with metformin combinations with TZD, DPP-4 inhibitor, or SGLT-2 inhibitor	Glipizide, 5 mg	9	Diarrhea, gas, jitteriness, dizziness, uncontrollable shaking, red or itchy skin, rash, hives, and blisters
		Glimepiride, 4 mg	14	Dizziness and nausea
		Glyburide (DiaBeta, Sanofi-Aventis), 5 mg	111	Nausea and upper abdominal fullness
		Glyburide (Glynase, Pfizer), 6 mg	226	Nausea and upper abdominal fullness
TZDs				
TZD + metformin favored for short-term CVD mortality (rosiglitazone only) (low) and HbA_{1c} vs. DPP-4 inhibitor + metformin (moderate)	TZDs increase risk for congestive heart failure	Pioglitazone, 30 mg	24	Headache; muscle, arm, or leg pain; sore throat; and gas
	May also be associated with increased risk for fracture or bladder cancer	Rosiglitazone (Avandia, GlaxoSmithKline), 2 mg	178	Headache, runny nose and other cold symptoms, sore throat, and back pain
DPP-4 inhibitors				
DPP-4 inhibitor + metformin favored for long-term all-cause mortality, long-term CVD mortality, and CVD morbidity vs. SU + metformin (low) DPP-4 inhibitor + metformin favored for short-term CVD morbidity vs. pioglitazone + metformin (low) DPP-4 inhibitor + metformin favored for weight vs. SU + metformin (high) or TZD + metformin (moderate)	FDA warns that sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, and alogliptin may be associated with potentially severe and disabling joint pain	Alogliptin, 25 mg	335	Headache, stuffy or runny nose, sore throat, and joint pain
		Linagliptin (Tradjenta, Boehringer Ingelheim), 5 mg	734	Headache and joint pain
		Saxagliptin (Onglyza, AstraZeneca), 5 mg	752	Sore throat, headache, and joint pain
		Sitagliptin (Januvia, Merck), 100 mg	746	Stuffed or runny nose, sore throat, headache, diarrhea, nausea, and joint pain
SGLT-2 inhibitors				
SGLT-2 inhibitor + metformin favored for CVD mortality (low), HbA_{1c} (moderate), weight (high), systolic blood pressure (high), and heart rate (moderate) vs. SU + metformin SGLT-2 inhibitor + metformin favored for weight and systolic blood pressure (moderate) vs. DPP-4 inhibitor + metformin	Higher risk for genital mycotic infection than metformin alone or metformin combinations with SU or DPP-4 inhibitor FDA warns that canagliflozin may be associated with increased risk for bone fracture and risk for decreased bone mineral density	Canagliflozin (Invokana, Janssen), 300 mg	808	Excessive urination, including at night; increased thirst; constipation; and dry mouth
		Dapagliflozin (Farxiga, AstraZeneca), 10 mg	812	Excessive urination, including at night, and increased thirst
		Empagliflozin (Jardiance, Boehringer Ingelheim), 25 mg	812	Excessive urination, including at night, and increased thirst

CVD = cardiovascular disease; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; FDA = U.S. Food and Drug Administration; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; SGLT-2 = sodium–glucose cotransporter-2; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
* Data obtained from https://healthcarebluebook.com.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 28.04.2016**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#2	(t2dm or dmt2 or niddm or mody):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	(diabetes or dm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	("adult onset" or "maturity onset" or (non next insulin next dependan*) or (noninsulin next dependan*) or "slow onset" or (ketosis next resistan*) or (typ* next 2) or (typ* next II) or t2 or tII or (t next 2) or (t next II)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#3 and #4
#6	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Glycoside Hydrolase Inhibitors] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Incretins] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Hypoglycemic Agents] this term only
#14	(metformin or (Dipeptidyl next Peptidase next IV) or (Dipeptidyl next Peptidase next 4) or ("Dipeptidylpeptidase IV") or ("Dipeptidylpeptidase 4") or (dpp next 4) or dpp4 or gliptin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#15	(sglt2 or (sglt next 2) or (Sodium next dependent next glucose next co next transporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next cotransporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next co next transporter next 2) or (sodium next glucose next cotransporter next 2)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#16	(Sulfonylurea or (alpha next Glucosidase next Inhibitor*) or (Glycoside next Hydrolase next Inhibitor*) or (alpha next amylase next Inhibitor*) or insulin* or incretin* or glinid* or (anti next diabetic*) or antidiabetic* or hypoglycemic* hypoglycaemic* or Antihyperglycemic* or Antihyperglycaemic*):ti,ab,kw
#17	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#1 or #2 or #5
#19	#17 and #18
#20	#19 Publication Year from 2011 to 2016

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 03.01.2017**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#2	(t2dm or dmt2 or niddm or mody):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	(diabetes or dm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	("adult onset" or "maturity onset" or (non next insulin next dependan*) or (noninsulin next dependan*) or "slow onset" or (ketosis next resistan*) or (typ* next 2) or (typ* next II) or t2 or tII or (t next 2) or (t next II)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5	#3 and #4
#6	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Glycoside Hydrolase Inhibitors] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Incretins] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Hypoglycemic Agents] this term only
#14	(metformin or (Dipeptidyl next Peptidase next IV) or (Dipeptidyl next Peptidase next 4) or ("Dipeptidylpeptidase IV") or ("Dipeptidylpeptidase 4") or (dpp next 4) or dpp4 or gliptin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#15	(sglt2 or (sglt next 2) or (Sodium next dependent next glucose next co next transporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next cotransporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next co next transporter next 2) or (sodium next glucose next cotransporter next 2)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#16	(Sulfonylurea or (alpha next Glucosidase next Inhibitor*) or (Glycoside next Hydrolase next Inhibitor*) or (alpha next amylase next Inhibitor*) or insulin* or incretin* or glinid* or (anti next diabetic*) or antidiabetic* or hypoglycemic* or hypoglycaemic* or Antihyperglycemic* or Antihyperglycaemic*):ti,ab,kw
#17	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#1 or #2 or #5
#19	#17 and #18
#20	#19 Publication Year from 2016 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 28.04.2016

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])
9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sglt*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR

	Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])
11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
16	(#14) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
17	(#15 OR #16)
18	(#17) AND ("2011/04/01"[PDAT] : "2016/04/28"[PDAT])

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 03.01.2017

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])

9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sglt*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])
11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
16	(#14) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
17	(#15 OR #16)
18	(#17) AND ("2016/04/28"[PDAT] : "2017/01/03"[PDAT])
19	#18 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.04.2016

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR

	Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])
9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sglt*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])
11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
16	(#15) AND ("2011/04/01"[PDAT] : "2016/04/28"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.01.2017

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])
9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sglt*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])

11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
16	(#15) AND ("2016/04/28"[PDAT] : "2017/01/03"[PDAT])

Literatur:

1. **Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA.** A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2016.
2. **Alanazi AS.** Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Saudi Pharm J 2015;23(6):603-613.
3. **Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, et al.** Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract 2015;69(3):292-304.
4. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes - 2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl 1).
5. **Andersen SE, Christensen M.** Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2016;82(5):1291-1302.
6. **Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, et al.** Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. Endocrine 2015;52(3):458-480.
7. **Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al.** Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update [online]. In: Health Technology Assessment Database. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016. [Zugriff: 11.01.2017]. URL: https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/607/2215/diabetes-update-2016-report.pdf.
8. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes; 1. Auflage; Version 4 [online]. Registernummer nvl - 001g. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf.
9. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Optimal use recommendations für second- and third-line therapy for patients with type 2 diabetes [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 26.04.2015]. (CADTH Optimal Use Report; Band 3 Issue 1D). URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes_RecsReport_2nd_3rd-line_e.pdf.
10. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes - Update [online]. Ottawa (CAN): 2013. [Zugriff: 24.04.2016]. (CADTH Optimal Use Report; Band 3 Issue 1B). URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf.
11. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes erratum [online]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2014. [Zugriff: 24.04.2016]. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Erratum%20-%20Third-line.pdf.
12. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Updated reports and recommendations on second- and third-line therapies for type 2 diabetes [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 24.04.2016]. (CADTH Optimal Use Report; Band 3 Issue 1A). URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_DiabetesUpdate_Second-line_e.pdf.

13. **Chen C, Yu Q, Zhang S, Yang P, Wang CY.** Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Int J Clin Exp Pathol 2015;8(11):14141-14150.
14. **Derosa G, Maffioli P.** Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. Clin Ther 2012;34(6):1221-1236.
15. **Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014;384(9961):2228-2234.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Vierten Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2005. [Zugriff: 18.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-159/2005-01-18-dmp-dia2.pdf.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vom 15. Mai 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-663/2008-05-15-DMP-Dia2-Aktualisierung_Be.pdf.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1142/2010-06-17_AM-RL-III_Glinide-2016-02-18_BAnz.pdf.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2504/2016-02-18_AM-RL-III_Glinide-Veroeffentlichung-Beschluss-2010-06-17.pdf.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Canagliflozin vom 04.09.2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2061/2014-09-04_AM-RL-XII_Canagliflozin_2014-03-15-D-101_BAnz.pdf.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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/ Metformin vom 07.08.2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf.

24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin vom 1. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.
25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin/ Metformin vom 1. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2695/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_Metformin_D-215_BAnz.pdf.
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243.pdf.
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_BAnz.pdf.
28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2796/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244.pdf.
29. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
30. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245.pdf.
31. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
32. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V - Sitagliptin/Metformin vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2793/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_Metformin_D-246.pdf.

33. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin vom 21. Mai 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2253/2015-05-21_AM-RL-XII_Vildagliptin_2014-12-01-D-145_BAnz.pdf.
34. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Albiglutid vom 19. März 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2212/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_BAnz.pdf.
35. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 6. Juni 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf.
36. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Dulaglutid vom 16. Juli 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf.
37. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2119/2014-12-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG_2014-06-15-D-118_BAnz.pdf.
38. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20. August 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2309/2015-08-20_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG-2015-03-01-D-158_BAnz.pdf.
39. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec vom 16. Oktober 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.pdf.
40. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2492/2016-02-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec-Liraglutid_2015-08-15-D-179_BAnz.pdf.

41. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec/Liraglutid vom 15. Oktober 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2358/2015-10-15_AM-RL-XII_Insulin-degludec_Liraglutid_2015-05-15-D-165_BAnz.pdf.
42. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Mai 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1713/2013-05-16_AM-RL-XII_Linagliptin-neues-AWG_BAnz.pdf.
43. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Linagliptin vom 21. Februar 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf.
44. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Lixisenatid vom 5. September 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf.
45. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf.
46. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf.
47. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1826/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin-Metformin_BAnz.pdf.
48. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Canagliflozin/Metformin vom 5. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2168/2015-02-05_AM-RL-XII_CanagliflozinMetformin_2014-08-15-D-124_BAnz.pdf.
49. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin vom 5. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA;

2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2169/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_BAnz.pdf.

50. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 10. April 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-654/2008-04-10-AMR10-Insulinanaloga-Typ%202_BAnz.pdf.
51. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation) vom 21. Januar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2466/2016-01-25_DMP-A-RL_Diabetes-Typ2_Anlage-1-u-8.pdf.
52. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf.
53. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Canagliflozin/Metformin vom 5. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3099/2015-02-05_AM-RL-XII_CanagliflozinMetformin_2014-08-15-D-124_TrG.pdf.
54. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. März 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf.
55. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf.
56. **Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al.** Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Ann Intern Med 2011;154(10):672-679.
57. **Gu J, Meng X, Guo Y, Wang L, Zheng H, Liu Y, et al.** The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep 2016;6:32714.
58. **Hou L, Zhao T, Liu Y, Zhang Y.** Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis. Exp Ther Med 2015;9(4):1528-1536.
59. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin); Aufrag A13-14 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 161). URL:

https://www.iqwig.de/download/A13-14_Addendum-zum-Auftrag-A12-16_Saxagliptin-Metformin.pdf.

60. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin); Auftrag A13-18 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 164). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-18_Addendum-zum-Auftrag-A12-18_Dapagliflozin.pdf.
61. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-03 (Sitagliptin/Metformin); Auftrag A13-29 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 187). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-29_Addendum-zum-Auftrag-A13-03_Sitagliptin-Metformin.pdf.
62. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-16 (Vildagliptin); Auftrag A13-30 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 188). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-30_Addendum-zum-Auftrag-A13-16_Vildagliptin.pdf.
63. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-17 (Vildagliptin/Metformin); Auftrag A13-31 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 189). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-31_Addendum-zum-Auftrag-A13-17_Vildagliptin-Metformin.pdf.
64. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A14-12 (Canagliflozin); Auftrag A14-24 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 232). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-24_Addendum-zum-Auftrag-A14-12_Canagliflozin.pdf.
65. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A14-26 (Empagliflozin); Auftrag A14-50 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 271). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf.
66. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A15-07 (Dulaglutid); Auftrag A15-22 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 312). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-22_Dulaglutid_Addendum-zum-Auftrag-A15-07.pdf.
67. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A15-10 (Insulin degludec); Auftrag A15-26 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 315). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-26_Insulin_degludec_Addendum-zum-Auftrag-A15-10_1-1.pdf.
68. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Albiglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-36 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 268). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
69. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide; Rapid Report; Auftrag A05-23 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2007. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 24). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertung_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.
70. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Canagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte;

Band 225). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-12_Canagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

71. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Canagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-27 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 255). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-27_Canagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

72. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dapagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 220). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

73. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dapaglilozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-18 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 155). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf.

74. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dulaglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 299). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

75. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-26 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 254). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

76. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 399). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-12_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

77. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Empagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-13 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 400). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-13_Empagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

78. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-05C [online]. Köln (GER): IQWiG; 2009. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 48). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.

79. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-05A [online]. Köln (GER): IQWiG; 2008. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 40). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.

80. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-13 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 230). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

81. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-10 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff:

21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 306). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-10_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

82. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec/Liraglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-15 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 316). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-15_Insulin-degludec-Liraglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
83. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-30 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 335). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-30_Insulin-degludec-Liraglutid-neues-AWG_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
84. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2005. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.
85. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2009. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
86. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
87. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-19 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 111). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
88. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-11 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 170). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-11_Lixisenatid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
89. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 174). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
90. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-32 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 197). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-32_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
91. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zu den Aufträgen A16-42 und A16-43; Addendum; Auftrag A16-71 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 464). URL:

https://www.iqwig.de/download/A16-71_Saxagliptin-und-Saxagliptin-Metformin_Addendum-zu-den-Auftraegen-A16-42-und-A16-43.pdf.

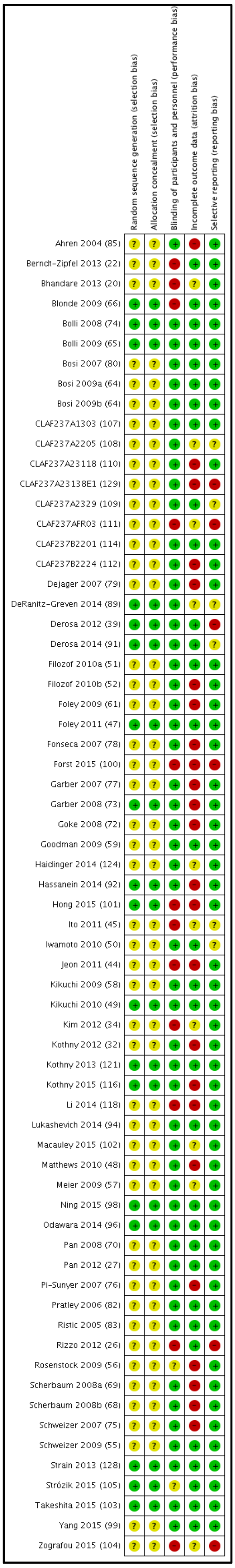
92. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
93. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 167). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf.
94. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxaglitpin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-42 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 442). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-42_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
95. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxaglitpin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-43 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 443). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-43_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
96. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
97. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-44 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 444). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
98. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 176). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
99. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-45 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 445). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-45_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
100. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag V09-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 99). URL: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
101. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-

16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 178). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

102. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-46 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 281). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-46_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
103. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-17 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 179). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-17_Vildagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
104. **Kayaniyil S, Lozano-Ortega G, Bennett HA, Johnsson K, Shaunik A, Grandy S, et al.** A Network Meta-analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Ther 2016;7(1):27-43.
105. **Lee CM, Woodward M, Colagiuri S.** Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2016;116:149-158.
106. **Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P.** Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2years. J Diabetes Complications 2015;29(8):1295-1303.
107. **Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, et al.** Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabet Med 2015;32(12):1530-1540.
108. **Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al.** Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. PLoS One 2015;10(4):e0125879.
109. **Meng Q, Shen Y, Liu D, Jiang F.** Efficacy of canagliflozin combined with antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized control trials. J Diabetes Investig 2016;7(3):359-365.
110. **Monami M, Dicembrini I, Mannucci E.** Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol 2016.
111. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Type 2 diabetes in adults: management (last updated May 2017) [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 03.07.2017]. (NICE guidelines; Band 28).
112. **Orme M, Fenici P, Lomon ID, Wygant G, Townsend R, Roudaut M.** A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. Diabetol Metab Syndr 2014;6:73.
113. **Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al.** Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA 2016;316(3):313-324.
114. **Poolsup N, Suksomboon N, Setwiwattanakul W.** Efficacy of various antidiabetic agents as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. ISRN Endocrinol 2012;2012:798146.
115. **Qaseem A, Barrey MJ, Humphrey LL, Forciea M.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017.

116. **Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2012;156(3):218-231.
117. **Saulsberry WJ, Coleman CI, Mearns ES, Zaccaro E, Doleh Y, Sobieraj DM.** Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2015;69(11):1221-1235.
118. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of diabetes. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. (SIGN publication; Band 116). URL: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf.
119. **Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A.** Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2011(10):Cd006423. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006423.pub2/abstract.
120. **Singh S, Wright EE, Jr., Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2016.
121. **Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grondahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al.** Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2016;11(11):e0166125.
122. **Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y.** Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Cardiol 2016;118(11):1774-1780.
123. **Tricco AC, Antony J, Khan PA, Ghassemi M, Hamid JS, Ashoor H, et al.** Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open 2014;4(12):e005752.
124. **Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al.** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013;159(4):262-274.
125. **Wang T, Gou Z, Wang F, Ma M, Zhai SD.** Comparison of GLP-1 analogues versus sitagliptin in the management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of head-to-head studies. PLoS One 2014;9(8):e103798.
126. **Wang Y, Hu X, Liu X, Wang Z.** An overview of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical laboratory parameters in type 2 diabetes patients. Ther Clin Risk Manag 2016;12:1113-1131.
127. **Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL.** Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2014;70(10):1149-1158.
128. **Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ.** Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2016;18(8):783-794.
129. **Zhang Q, Dou J, Lu J.** Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. Diabetes Res Clin Pract 2014;105(3):313-321.
130. **Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W.** Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev 2014;30(3):241-256.

Anhang 1: Risk of bias summary (Bekiari et al. 2015)



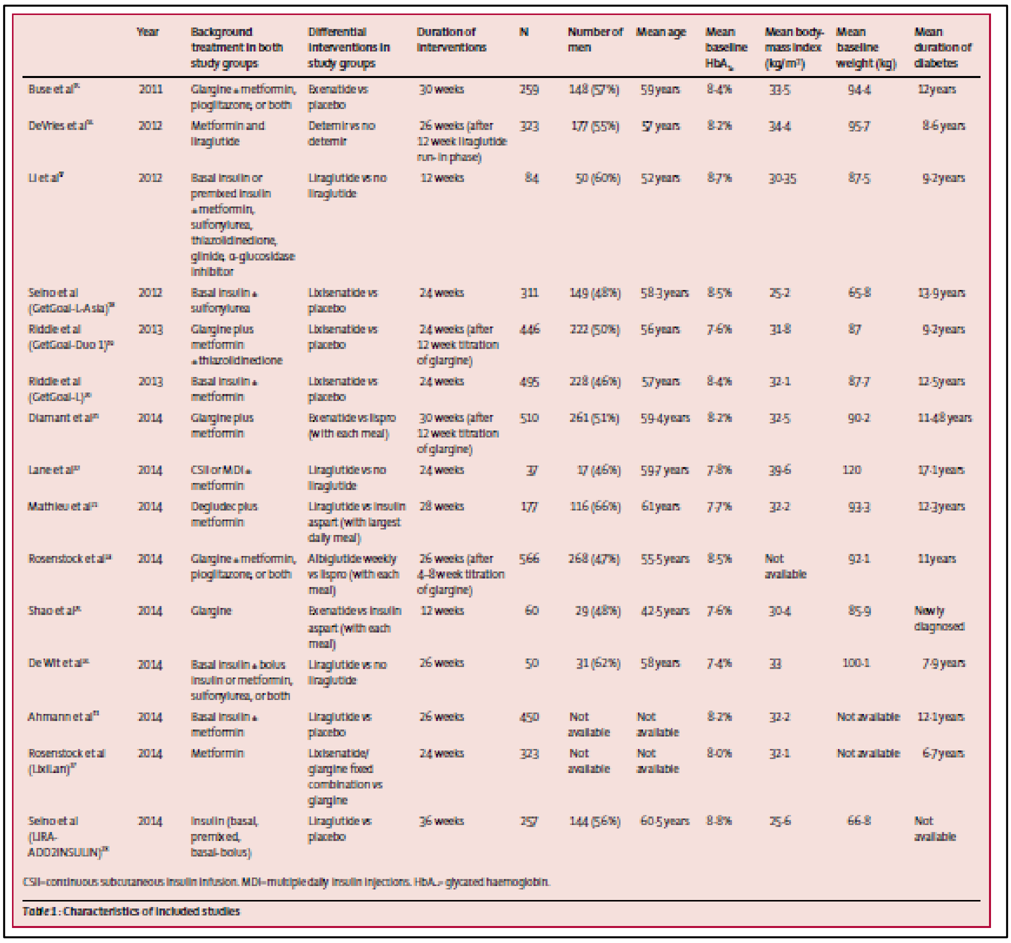
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Ahren 2004 (85)	?	?	+	-	+
Berndt-Zipfel 2013 (22)	?	?	-	+	+
Bhandare 2013 (20)	?	?	-	?	+
Blonde 2009 (66)	+	+	-	+	+
Bolli 2008 (74)	+	+	+	+	+
Bolli 2009 (65)	+	+	+	+	+
Bosi 2007 (80)	?	?	+	+	+
Bosi 2009a (64)	?	?	+	+	+
Bosi 2009b (64)	?	?	+	+	+
CLAF237A1303 (107)	?	?	+	+	+
CLAF237A2205 (108)	?	?	+	?	?
CLAF237A23118 (110)	?	?	+	-	+
CLAF237A23138E1 (129)	?	?	+	-	-
CLAF237A2329 (109)	?	?	+	+	?
CLAF237AFR03 (111)	?	?	-	?	-
CLAF237B2201 (114)	?	?	+	+	+
CLAF237B2224 (112)	?	?	+	-	+
Dejager 2007 (79)	?	?	+	-	+
DeRanitz-Greven 2014 (89)	+	+	+	?	?
Derosa 2012 (39)	+	+	+	+	-
Derosa 2014 (91)	+	+	+	+	?
Filozof 2010a (51)	?	?	+	+	+
Filozof 2010b (52)	?	?	+	-	+
Foley 2009 (61)	?	?	+	-	+
Foley 2011 (47)	+	+	+	+	+
Fonseca 2007 (78)	?	?	+	-	+
Forst 2015 (100)	?	?	-	-	-
Garber 2007 (77)	?	?	+	-	+
Garber 2008 (73)	+	+	+	-	+
Goke 2008 (72)	?	?	+	-	+
Goodman 2009 (59)	?	?	+	+	+
Haidinger 2014 (124)	?	?	+	?	+
Hassanein 2014 (92)	+	+	+	-	+
Hong 2015 (101)	+	+	-	-	+
Ito 2011 (45)	?	?	-	?	?
Iwamoto 2010 (50)	?	?	+	+	?
Jeon 2011 (44)	?	?	-	-	+
Kikuchi 2009 (58)	?	?	+	+	+
Kikuchi 2010 (49)	+	+	+	+	+
Kim 2012 (34)	?	?	-	?	+
Kothny 2012 (32)	?	?	+	-	+
Kothny 2013 (121)	+	+	+	+	+
Kothny 2015 (116)	+	+	+	-	+
Li 2014 (118)	?	?	-	-	+
Lukashevich 2014 (94)	?	?	+	+	+
Macauley 2015 (102)	?	?	+	?	+
Matthews 2010 (48)	?	?	+	-	+
Meier 2009 (57)	?	?	+	?	+
Ning 2015 (98)	+	+	+	+	+
Odawara 2014 (96)	+	+	+	+	+
Pan 2008 (70)	?	?	+	+	+
Pan 2012 (27)	?	?	+	+	+
Pi-Sunyer 2007 (76)	?	?	+	-	+
Pratley 2006 (82)	?	?	+	+	+
Ristic 2005 (83)	?	?	+	+	+
Rizzo 2012 (26)	?	?	-	+	-
Rosenstock 2009 (56)	?	?	?	-	+
Scherbaum 2008a (69)	?	?	+	-	+
Scherbaum 2008b (68)	?	?	+	-	+
Schweizer 2007 (75)	?	?	+	-	+
Schweizer 2009 (55)	?	?	+	+	+
Strain 2013 (128)	+	+	+	+	+
Strózik 2015 (105)	+	+	?	+	+
Takeshita 2015 (103)	+	+	+	+	+
Yang 2015 (99)	?	?	+	+	+
Zografou 2015 (104)	?	?	-	?	-

Anhang 2: Mean change in HbA1c(%), weight(kg), and SBP(mmHg) for RCTs included in the NMA, by author (Kayaniyil et al. 2016)

First Author, Study Acronym	Intervention	Change in HbA1c (%)			Change in weight (kg)			Change in SBP (mmHg)		
		n	Mean	SE	n	Mean	SE	n	Mean	SE
Ahren (2013) GetGoal-M	Lixisenatide 20µg QD (AM)	255	-0.9	0.07	255	-2.0	0.23	NR	NR	NR
	Lixisenatide 20µg QD (PM)	255	-0.8	0.07	255	-2.0	0.24	NR	NR	NR
	Placebo	170	-0.4	0.08	170	-1.6	0.27	NR	NR	NR
Ahren (2014) HARMONY 3	Albiglutide 30mg QW	297	-0.84*	0.06††	297	-0.5*	1.08††	NR	NR	NR
	Sitagliptin 100mg QD	300	-0.63*	0.05††	300	0.1*	0.99††	NR	NR	NR
	Glimepiride 2 mg QD	302	-0.78*	0.05††	302	1.8*	1.14††	NR	NR	NR
	Placebo	100	-0.15*	0.11††	100	0.0*	1.87††	NR	NR	NR
Bergenstal (2010) DURATION-2	Exenatide 2mg QW	160	-1.5	0.08††	160	-2.3	0.31††	160	-3.56	0.97
	Sitagliptin 100mg QD	166	-0.9	0.10††	166	-0.8	0.33††	166	0.16	0.96
	Pioglitazone 45mg QD	165	-1.2	0.10††	165	2.8	0.31††	165	-1.57	0.94
Bolli (2014) GetGoal-F1	Lixisenatide 20µg QD	156	-0.9	0.1	156	-2.63	0.4	NR	NR	NR
	Lixisenatide 20µg QD	152	-0.8	0.1	152	-2.68	0.4	NR	NR	NR
	Placebo	158	-0.4	0.1	158	-1.63	0.4	NR	NR	NR
Charbonnel (2013)	Sitagliptin 100mg QD	269	-1.3	0.06††	285	-0.4	0.20††	285	0.9	0.69††
	Liraglutide 1.2mg QD	253	-1.4	0.07††	262	-2.8	0.23††	262	-1.9	0.71††
DeFronzo (2005)	Exenatide 10µg BID	113	-0.8	0.1	113	-2.8	0.5	NR	NR	NR
	Exenatide 5µg BID	110	-0.4	0.1	110	-1.6	0.4	NR	NR	NR
	Placebo	113	0.1	0.1	113	-0.3	0.3	NR	NR	NR
DeFronzo (2010)	Exenatide 10µg BID	45	-0.9	0.1	45	-2.8	0.5	NR	NR	NR
	Rosiglitazone 4 mg BID	45	-1.0	0.1	45	1.5	0.5	NR	NR	NR
Derosa (2010)	Exenatide 10µg BID	60	-0.7*	0.08††	60	-4.0*	0.52††	NR	NR	NR
	Glibenclamide 5 mg TID	61	-0.9*	0.09††	61	1.2*	1.31††	NR	NR	NR
Derosa (2011)	Exenatide 10µg BID	54	-0.8*	0.09††	54	-2.6*	0.55††	NR	NR	NR
	Glimepiride 2mg TID	50	-0.7*	0.10††	50	0.0*	1.13††	NR	NR	NR
Dungan (2014) AWARD-6	Dulaglutide 1.5mg QW	299	-1.42	0.05	299	-2.9	0.22	299	-3.36	0.7
	Liraglutide 1.8mg QD	300	-1.36	0.05	300	-3.61	0.22	300	-2.82	0.7
Gallwitz (2011)	Exenatide 10µg BID	181	-1.0	0.1	181	-4.1	0.22	NR	NR	NR
	Premixed insulin aspart BID	173	-1.14	0.1	173	1	0.22	NR	NR	NR
Pratley (2010)	Liraglutide 1.2mg QD	221	-1.24	0.07††	221	-2.86	0.27††	221	-0.55	0.89††
	Liraglutide 1.8mg QD	218	-1.5	0.07††	218	-3.38	0.27††	218	-0.72	0.89††
	Sitagliptin 100mg QD	219	-0.9	0.07††	219	-0.96	0.28††	219	-0.94	0.89††
Rosenstock (2013) GetGoal-X	Lixisenatide 20µg QD	315	-0.79	0.05	315	-2.96	0.23	315	-2.9	0.70††
	Exenatide 10µg BID	315	-0.96	0.05	315	-3.98	0.23	315	-2.5	0.70††

First Author, Study Acronym	Intervention	Change in HbA1c (%)			Change in weight (kg)			Change in SBP (mmHg)		
		n	Mean	SE	n	Mean	SE	n	Mean	SE
Van Gaal (2014)[†]	Lixisenatide 20µg QD	158	-0.7	0.1	152	-2.51	0.3	NR	NR	NR
	Sitagliptin 100mg QD	161	-0.7	0.1	160	-1.17	0.3	NR	NR	NR

Anhang 3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien {#14]



	Year	Background treatment in both study groups	Differential interventions in study groups	Duration of interventions	N	Number of men	Mean age	Mean baseline HbA_{1c}	Mean body-mass index (kg/m^2)	Mean baseline weight (kg)	Mean duration of diabetes
Buse et al	2011	Glargine ± metformin, pioglitazone, or both	Exenatide vs placebo	30 weeks	259	148 (57%)	59 years	8·4%	33·5	94·4	12 years
DeVries et al	2012	Metformin and liraglutide	Detemir vs no detemir	26 weeks (after 12 week liraglutide run-in phase)	323	177 (55%)	57 years	8·2%	34·4	95·7	8·6 years
Li et al	2012	Basal insulin or premixed insulin ± metformin, sulfonylurea, thiazolidinedione, glinide, α-glucosidase inhibitor	Liraglutide vs no liraglutide	12 weeks	84	50 (60%)	52 years	8·7%	30·35	87·5	9·2 years
Seino et al (GetGoal-L-Asia)	2012	Basal insulin ± sulfonylurea	Lixisenatide vs placebo	24 weeks	311	149 (48%)	58·3 years	8·5%	25·2	65·8	13·9 years
Riddle et al (GetGoal-Duo 1)	2013	Glargine plus metformin ± thiazolidinedione	Lixisenatide vs placebo	24 weeks (after 12 week titration of glargine)	446	222 (50%)	56 years	7·6%	31·8	87	9·2 years
Riddle et al (GetGoal-L)	2013	Basal insulin ± metformin	Lixisenatide vs placebo	24 weeks	495	228 (46%)	57 years	8·4%	32·1	87·7	12·5 years
Diamant et al	2014	Glargine plus metformin	Exenatide vs lispro (with each meal)	30 weeks (after 12 week titration of glargine)	510	261 (51%)	59·4 years	8·2%	32·5	90·2	11·48 years
Lane et al	2014	CSII or MDI ± metformin	Liraglutide vs no liraglutide	24 weeks	37	17 (46%)	59·7 years	7·8%	39·6	120	17·1 years
Mathieu et al	2014	Degludec plus metformin	Liraglutide vs insulin aspart (with largest daily meal)	28 weeks	177	116 (66%)	61 years	7·7%	32·2	93·3	12·3 years
Rosenstock et al	2014	Glargine ± metformin, pioglitazone, or both	Albiglutide weekly vs lispro (with each meal)	26 weeks (after 4–8 week titration of glargine)	566	268 (47%)	55·5 years	8·5%	Not available	92·1	11 years
Shao et al	2014	Glargine	Exenatide vs insulin aspart (with each meal)	12 weeks	60	29 (48%)	42·5 years	7·6%	30·4	85·9	Newly diagnosed
De Wit et al	2014	Basal insulin ± bolus insulin or metformin, sulfonylurea, or both	Liraglutide vs no liraglutide	26 weeks	50	31 (62%)	58 years	7·4%	33	100·1	7·9 years
Ahmann et al	2014	Basal insulin ± metformin	Liraglutide vs placebo	26 weeks	450	Not available	Not available	8·2%	32·2	Not available	12·1 years
Rosenstock et al (LixiLan)	2014	Metformin	Lixisenatide/ glargine fixed combination vs glargine	24 weeks	323	Not available	Not available	8·0%	32·1	Not available	6·7 years
Seino et al (LIRA-ADD2INSULIN)	2014	Insulin (basal, premixed, basal-bolus)	Liraglutide vs placebo	36 weeks	257	144 (56%)	60·5 years	8·8%	25·6	66·8	Not available

CSII=continuous subcutaneous insulin infusion. MDI=multiple daily insulin injections. HbA_{1c}=glycated haemoglobin.

Table 1: Characteristics of included studies