Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-110 Semaglutid

Stand: Februar 2019

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

Semaglutid 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: o Linagliptin vom 23.03.2012 und 21.02.2013 (erneute Nutzenbewertung) sowie Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013 o Dapagliflozin vom 06.06.2013, Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014 und Dapagliflozin sowie Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21.06.2018 o Lixisenatid vom 05.09.2013 o Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013; Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21.05.2015 o Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015 o Insulin degludec vom 16.10.2014 sowie Insulin degludec (neues AWG) vom 04.12.2014 und vom 20.08.2015 o Albiglutid vom 19.03.2015 o Dulaglutid vom 16. 07 2015

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

Semaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	o Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG) vom 04.02.2016 o Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) sowie Empagliflozin/Metformin vom 01.09.2016 o Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) o Saxagliptin (neues AWG) vom 01.10.2013; Saxagliptin (neues AWG) vom 20.02.2014 sowie Saxagliptin (erneute Bewertung nach Fristablauf) o Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013; Saxagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) sowie Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.02.2018 o Insulin glargin/Lixisenatid vom 16.08.2018 o Ertugliflozin/Sitagliptin vom 01.11.2018 – 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 – IQWiG- Rapid-Report zur LEADER Studie (Studie zu Liraglutid, Auftrag A17-09, Stand 23.08.2017)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Semaglutid A10BJ06 Rybelsus/Ozempic	Rybelsus/Ozempic 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 Kontraindikationen ungeeignet ist - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Biguanide	
Metformin A10BA02 z.B. Metformin Heumann®	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 Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. - Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit 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 Abschnitt 5.1) (FI Metformin, Stand 02/2017)
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01 z.B.Glibenclamid AbZ®	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. Glibenclamid AbZ® kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden. (FI Glibenclamid, Stand 07/2018)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
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. (FI Amaryl, Stand 04/2017)
Gliquidon A10BB08 z.B. Glurenorm®	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 Blutglucosespiegels geführt haben. Hinweise zu den Anwendungsgebieten - Das Arzneimittel kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden. - In begründeten Fällen kann die zusätzliche Gabe von Glitazonen (Rosiglitazon, Pioglitazon) bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit angezeigt sein. - Gliquidon kann auch mit nicht-insulinfreisetzenden oralen Antidiabetika (Guarmehl oder Acarbose) kombiniert werden. - Bei beginnendem Sekundärversagen kann eine Kombinationsbehandlung mit Insulin versucht werden. Kommt die körpereigene Insulinausschüttung vollständig zum Versiegen, ist eine Insulinmonotherapie angezeigt. (Lauer Taxe Glurenorm, Stand 10/2018)
Gliclazid A10BB09 z.B. DIAMICRON®	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ II) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduzierung alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen. (FI Diamicron, Stand 03/2016)
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	
Acarbose A10BF01 z.B. 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. (FI Acarbose, Stand 02/2014)
Miglitol A10BF02 z.B. Diastabol®[1]	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. (Lauer Taxe Diastabol, Stand 09/2017)
GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)	
Albiglutid A10BX13	Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: <u>Monotherapie</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Eperzan®[1]	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. <u>Kombinationstherapie</u> 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, 5.1) (FI Eperzan, Stand 09/2017)
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. (FI Byetta, Stand 02/2019)
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. (FI Victoza, Stand 04/2019)
Insulin degludec/ Liraglutid A10AE56 Xultophy®	Xultophy wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität in Ergänzung zu anderen oralen antidiabetisch wirksamen Arzneimitteln angewendet, um die glykämische Kontrolle zu verbessern. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. (EPAR Product Information Xultophy, Stand 07/2018)

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). Warnhinweise: -Lixisenatid sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nicht angewendet werden, da keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen. Lixisenatid darf nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. (EPAR Product Information Lyxumia, Stand 10/2017)
Insulin glargin/Lixisenatid A10AE54 Suliqua®	Das Arzneimittel (Insulin glargin/Lixisenatid) 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. Hinweise zu den Anwendungsgebieten - Eine Umstellung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht. - Das Arzneimittel wurde nicht in Kombination mit DPP-4-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Piogiltazon und SGLT-2-Inhibitoren untersucht. (EPAR Product Information Suliqua, Stand 10/2017)
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 Unverträglichkeitoder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. – Kombinationstherapie: 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). (FI Trulicity: Stand 02/2019)
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).

[1] Marktrücknahme bei bestehender Zulassung

	(EPAR Product Information Trajenta, Stand 07/2018)
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) (FI Onglya, Stand 08/2018)
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. (FI Komboglyze, Stand 08/2018)
Sitagliptin A10BH01 z.B. Januvia®	Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: <u>Als Monotherapie:</u> - 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. <u>Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:</u> - 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. <u>Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit</u>: - 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. (FI Januvia, Stand 08/2018)

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. (FI Janumet, Stand 06/2018)
Ertugliflozin/Sitagliptin A10BD24 Steglujan®	Bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: - bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in dem vorliegenden Arzneimittel enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann. - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden. (Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.) (FI Steglujan, Stand 04/2019)
Vildagliptin A10BH02 z.B. Jalra®	Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: <u>Monotherapie</u> - bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. <u>In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit:</u> - 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. <u>In orale Dreifach-Kombinationstherapie mit:</u> - 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. (FI Jalra: Stand 01/2019)
Vildagliptin/Metformin A10BD08 z.B. Eucreas®	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. (FI Eucreas: Stand 04/2018)
Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)	
Canagliflozin A10BX11 Invokana®[1]	Invokana ist für die Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt: - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus Informationen zu Studienergebnissen in Bezug auf die Kombination von Therapien, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen sind den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 zu entnehmen. (EPAR Product Information Invokana, Stand 10/2018)
Canagliflozin/Metformin A10BD16 Vokanamet®[1]	Vokanamet ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes-mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt: - bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker unzureichend kontrolliert, - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert werden, - bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten. Informationen zu Studienergebnissen in Bezug auf die Kombination von Therapien, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen sind den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 zu entnehmen. (EPAR Product Information Vokanamet, Stand 10/2018)
Dapagliflozin A10BX09 z.B. Forxiga®	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem - Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung: o <u>als Monotherapie</u> wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

	o <u>Add-on-Kombinationstherapie</u> zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. […] Zu Studienergebnissen im Hinblick auf die untersuchten Populationen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und Kombinationen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 (FI Forxiga, Stand 03/2019)
Dapagliflozin/Metformin A10BD15 z.B. 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 - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. (FI Xigdua, Stand 02/2019)
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. (FI Jardiance, Stand 02/2019)
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. 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. (EPAR Product Information Synjardy, Stand 06/2018)
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. (FI Starlix, Stand 05/2018)

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. (FI Repaglinid, Stand 02/2016)
Glitazone	*Verordnungsausschluss Anlage III – AM-RL*
Humaninsuline	
Insulin human A10A C01 z.B. Berlinsulin H 30/70	Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. (FI Berlininsulin, Stand 03/2019)
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. (FI Novorapid, Stand 04/2018)
Insuline lang wirkend: Insulin detemir, Insulin glargin[1], Insulin degludec A10AE01-06 z.B. Lantus 100 I.E./ml z.B. Tresiba	Insulin glargin: Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. .Insulin glargin ist nicht das Insulin der Wahl für die Behandlung der diabetischen Ketoazidose. In diesen Fällen wird die intravenöse Gabe eines Normalinsulins empfohlen. (EPAR Product Information Lantus, Stand 07/2018) Insulin degludec: Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. (EPAR Product Information Tresiba, Stand 08/2018)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 2
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 5
3.2 Cochrane Reviews 40
3.3 Systematische Reviews 42
3.4 Leitlinien 117
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 143
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 144
Referenzen 147
Anhang 155

Abkürzungsverzeichnis

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
A1C	glycated hemoglobin
AE	adverse event
AOD	oral antidiabetic drug
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BB	Basal-Bolus
BMI	Body mass index
BP	Basa-Plus
CCO	Cancer Care Ontario
CI	confidence interval,
CrI	credible interval
DAHTA	DAHTA-Datenbank
DBP	diastolic blood pressure
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EMPA	empagliflozin
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDC	fixed-dose combination
FPG	fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
GTI	genital tract infection
HbA1c	Glycosylated hemoglobin A1c
HF	Heart Failure
HRQoL	health-related quality of life

ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INS	Insulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MET	metformin
MI	Myocardial infarction
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk Metaanalyse
OAD	oral antidiabetic drug
RCT	randomized controlled trial
RD	Risk Difference
SAE	serious adverse event
SGLT-2	sodium–glucose cotransporter-2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SU	sulfonylurea
T2DM	type 2 diabetes mellitus
TG	Triglycerides
TRIP	Turn Research into Practice Database
TZD	Thiazolidinedione
UTI	urinary tract infection
WDAE	withdrawal due to adverse event
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Diabetes mellitus Typ 2

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Diabetes Mellitus Typ 2* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, CADTH, G-BA, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 13.02.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 24.10.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1973 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 70 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [13].

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 – Ertugliflozin/Sitagliptin vom 1. November 2018

Anwendungsgebiet

Steglujan ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden[1].

Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin[2] oder
- Humaninsulin + Liraglutid oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

1 Ertugliflozin als Monopräparat ist derzeit in Deutschland nicht in Verkehr.
2 Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

G-BA, 2018 [32].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. August 2018 - Insulin glargin/Lixisenatid

Anwendungsgebiet

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

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (ausschließlich orale, inklusive Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin[1] oder
- Humaninsulin + Liraglutid[1] oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin1 oder Liraglutid)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1) Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)..

G-BA, 2018 [12].

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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Juni 2018

Anwendungsgebiet

a) Zweifachkombination Dapagliflozin mit Metformin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird:

Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid[1]

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1) Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

G-BA, 2018 [11].

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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Juni 2018

Anwendungsgebiet

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid[1]

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1) Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

G-BA, 2018 [16].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Saxagliptin/Metformin

Anwendungsgebiet

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.
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Saxagliptin/Metformin mit anderen Arzneimitteln außer Insulin oder Sulfonylharnstoffen zur Behandlung des Diabetes.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin1 oder
- Humaninsulin + Liraglutid1 oder
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin[1] und Liraglutid[1] gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)

IQWiG, 2017 [40].

Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid; Rapid Report; Auftrag A17-09

Fragestellung

Bewertung der Langzeitstudie LEADER im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methodik

Population: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von ≥ 7,0 % und einem Alter von mindestens 50 Jahren. Bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren musste dabei zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, bei Patientinnen und Patienten ab 60 Jahren war das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine kardiovaskuläre Erkrankung ausreichend.

Intervention: Liraglutid + antidiabetischen Standardtherapie (blutzuckersenkende und kardiovaskuläre Therapie) OHNE GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid

Komparator: Placebo + antidiabetischen Standardtherapie (blutzuckersenkende und kardiovaskuläre Therapie) OHNE GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid

Endpunkte: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen

Ergebnisse

Eingeschlossene Patienten: 9340

Qualität der Studie: Trotz des überwiegend niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist die Aussagesicherheit der Studie niedrig, da im Verlauf der Studie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten die Studienvorgaben zur blutzucker- und blutdrucksenkenden Therapieeskalation nicht ausreichend umgesetzt wurden. Daher ist auch die Aussagesicherheit für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt der Studie LEADER niedrig.

Studienergebnisse:

- Gesamtmortalität: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.
- Major Adverse Cardiovascular Event (MACE):
  - zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall
  - statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid. Dies gilt auch für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod.
  - keine statistisch signifikanten Unterschiede für weitere Endpunkte
- SUE: unzureichend interpretierbar
- SUE oder nicht schwerwiegendes Medical Event of Special Interest (MESI): statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Liraglutid für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts insgesamt sowie für die Einzelereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen.
- Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichsbehandlung. Patientinnen und Patienten im Liraglutidarm brachen die Behandlung häufiger aufgrund eines SUE oder nicht schwerwiegenden MESI ab.
- Hypoglykämien:
  - Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 56 mg/dl zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.
  - Für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert ≤ 70 mg/dl und schwere Hypoglykämien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die positiven und negativen Effekte von Liraglutid zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardtherapie, die sich aus der Studie LEADER ergeben, unterscheiden sich je nach Ausprägung einer Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn

Patientengruppe mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m2

Tabelle 1: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER (berechnet nach MDRD)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtmortalität	
Morbidität ▪ MACE[a] ▪ nicht tödlicher Schlaganfall ▪ alle Schlaganfälle ▪ stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz[b]	
Nebenwirkungen ▪ symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl)	Nebenwirkungen ▪ SUE oder nicht schwerwiegendes MESI ▫ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)
a: kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall b: gilt nur für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m2

Tabelle 2: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER (berechnet nach MDRD)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtmortalität	
Morbidität ▪ stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz[a]	
Nebenwirkungen ▪ symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl)	Nebenwirkungen ▪ SUE oder nicht schwerwiegendes MESI ▫ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) ▪ Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI
a: gilt nur für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Fazit

Insgesamt ist unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte zu den kardiovaskulären Endpunkten auf Liraglutid zurückzuführen sind oder auf die unterschiedliche Behandlungsqualität in den Behandlungsgruppen. Demgegenüber ist die Hypoglykämierate in

der Interventionsgruppe trotz forcierter Titration von Liraglutid und insgesamt stärkerer Blutzuckersenkung geringer als in der Kontrollgruppe, sodass für diesen Endpunkt von einem substanzspezifischen Effekt von Liraglutid ausgegangen werden kann.

G-BA, 2017 [15].

Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschrän-kungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten

33. Insulinanaloga, schnell wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Hierzu zählen:

- Insulin Aspart
- Insulin Glulisin
- Insulin Lispro

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin
- bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit schnell wirkenden Insulinanaloga nachweislich gelingt
- bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit schnell wirkenden Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist.

33a. Insulinanaloga, lang wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Hierzu zählen:

- Insulin glargin
- Insulin detemir

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie - unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Diese Regelungen gelten nicht für

- eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt,
- Patienten mit Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline.

49. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

Hierzu zählen:

- Pioglitazon
- Rosiglitazon

50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

- 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.

52. Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin behandelt werden

Verordnungseinschränkung nach § 92 Absatz 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Absatz 1 AM-RL

ausgenommen bei instabiler Stoffwechsellage. Diese kann gegeben sein bei interkurrenten Erkrankungen, Ersteinstellung auf oder Therapieumstellung bei oralen Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko (grundsätzlich je Behandlungssituation bis zu 50 Teststreifen)

[3] Verordnungsausschluss nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).
[4] Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

G-BA, 2018 [14].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 2 6. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2), in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 19. April 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 23. August 2018 B2); Inkrafttreten: 24. August 2018

Anlage 1 Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2

1 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)

…

1.3 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

1.3.1 TherapiezieleAnwendungsgebiet

Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus Typ 2 beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten folgende individuelle Therapieziele anzustreben:

- Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen,
- Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität,
- Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie),
- Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.

1.5.1 Grundsätze der Wirkstoffauswahl

Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung, Verordnungsfähigkeit und Kontraindikationen prinzipiell folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte
- Eignung von Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z. B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung
- individuelle Wirkung und Verträglichkeit
- Patientensicherheit
- individuelle Patientenbedürfnisse im Sinne eines „shared-decision-making“.

Kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten (Tod, Infarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Amputation etc.) sind das wichtigste Instrument zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie und daher auch wichtigste Grundlage aller Therapieentscheidungen.

Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte:

- Metformin
- Sulfonylharnstoffe (SH) Glibenclamid und Gliclazid
- Insulin.

Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte:

- Alpha-Glukosidasehemmer
- DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)
- SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine), außer Empagliflozin in der unten genannten Indikation
- Glinide
- GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)
- Andere Antidiabetika (z. B. Glimepirid).

Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt werden, können bei unzureichender Kontrolle des Diabetes mellitus / bei unzureichender Blutzuckerkontrolle von Empagliflozin in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum und/oder mit Insulin profitieren.

1.5.2 Primärtherapie (Monotherapie)

Metformin ist bevorzugt zu verwenden. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) können als Alternative bei Unverträglichkeiten gegenüber Metformin eingesetzt werden. Eine Überlegenheit für Insulin als Ersttherapie gegenüber diesen oralen Antidiabetika in Monotherapie ist nicht belegt. Bei hohem Ausgangsblutzucker und HbA1c-Wert und erforderlicher starker Wirkung kann auch im Rahmen der Ersttherapie der Einsatz von Insulin notwendig sein.

1.5.3 Therapieeskalation/Kombinationstherapie

Reicht die primäre Monotherapie nicht aus, um das HbA1c-Ziel zu erreichen, kann eine Kombination mehrerer Antidiabetika helfen, den Blutzucker besser zu kontrollieren. Für solche Therapieregime liegen derzeit keine Langzeitstudien vor, die einen Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte bzw. die Langzeitsicherheit belegen. Umso sorgfältiger muss eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorgenommen werden.

Zur Kombinationstherapie mit Empagliflozin siehe Nummer 1.5.1.

G-BA, 2016 [20].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin

Anwendungsgebiet

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).

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 Erkrankung[1]

Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung[1] in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren[2]

Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren[2]

Ausmaß des Zusatznutzens:

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

Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b1.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2:

Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren[2]

Ausmaß des Zusatznutzens:

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

Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2

Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren[2]

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß des Zusatznutzens:

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

Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2

Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren[2]

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung[1]

Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

1 manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der EMPA-REG-Outcome-Studie (siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit ≥ 50% Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusserkrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.
2 Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker

---

G-BA, 2016 [21].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin/Metformin

Anwendungsgebiet

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 Erkrankung[1]

Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung1 in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren2

Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren[2]

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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 Erkrankung[1]

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung[1] in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren[2]

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren2

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung[1]

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung[1] in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren[2]

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der EMPA-REG-Outcome-Studie (siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit ≥ 50% Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusserkrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.
2 Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker

---

G-BA, 2015 [31].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2015 - Insulin degludec/Liraglutid

Anwendungsgebiet

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

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:

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 des Zusatznutzens

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:

Vergleichstherapie

Humaninsulin plus ggf. Metformin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt[1]:

b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin):

Vergleichstherapie

Humaninsulin plus ggf. Metformin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogon (Insulin glargin) mit Metformin.

G-BA, 2016 [23].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 - Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen Antidiabetika)

Anwendungsgebiet

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.

Vergleichstherapie

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [30].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016/19. April 2018 - Sitagliptin (gültig bis 1.10.2018)

Anwendungsgebiet

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.2

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.

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:

Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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:

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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:

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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:

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [29].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Sitagliptin/Metformin

Anwendungsgebiet

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Janumet®/Velmetia® 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®/Velmetia® 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®/Velmetia® 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.2

Janumet®/Velmetia® 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:

Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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:

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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:

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [27].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 – Saxagliptin

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit 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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2 Die Monotherapie ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin.
3 Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Saxagliptin nach § 35a SGB V.

G-BA, 2016 [28].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Saxagliptin/Metformin

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.[2]

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2 Die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin/Metformin.

G-BA, 2015 [33].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juli 2015 – Dulaglutid

Anwendungsgebiet

Dulaglutid (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

- 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).

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2015 [36].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015/ 16. Juli 2015 - Albiglutid

Anwendungsgebiet

Albiglutid (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).

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 des Zusatznutzens

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)

Ausmaß des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [37].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom

20. August 2015 - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Patienten ab 1 Jahr)

Anwendungsgebiet

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 30. Januar 2015 (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln), d. h. auf die Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

a) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin

Ausmaß des Zusatznutzens[1]

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs von Insulin degludec in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogon (Insulin aspart) gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogon (Insulin detemir) mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogon (Insulin aspart).

G-BA, 2015 [19].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 / 21. Mai 2015 – Vildagliptin

Anwendungsgebiet

Galvus®/Jalra® /Xiliarx® ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Als 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.[1]

In einer oralen 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.

a) 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt dieses Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a SGB V.

G-BA, 2015 [25].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Februar 2015 - Canagliflozin/Metformin

Anwendungsgebiet

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.

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [26].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. September 2013 / 23. Januar 2014 - Lixisenatid

Anwendungsgebiet

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.

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [35].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 - Insulin degludec

Anwendungsgebiet

Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin

Ausmaß des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [22].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Dezember 2014 - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, Kombination mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten)

Anwendungsgebiet

Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln), d. h. auf die Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2014 [38].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Februar 2013 / 23. Januar 2014 – Linagliptin

Anwendungsgebiet

Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als Monotherapie

- bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen,
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

<u>a) Monotherapie</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

b) Zweifachkombinationstherapie: Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [34].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 / 23. Januar 2014 - Linagliptin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin)

Anwendungsgebiet

Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin.

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

G-BA, 2014 [18].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Vildagliptin/Metformin

Anwendungsgebiet

Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert:

- Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® 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.

- Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.
- Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei 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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [24].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. September 2014 – Canagliflozin

Anwendungsgebiet

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 blutzuckersenkenden 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).

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 des Zusatznutzens

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.)

Ausmaß des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [17].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Anwendungsgebiet

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.

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 des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Vos RC, et al., 2016 [61].

Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control

Fragestellung

To assess the effects of insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin monotherapy for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control.

Methodik

Population:

- type 2 diabetes mellitus (according to the appropriate diagnostic criteria at the time) already on insulin therapy and inadequate glycaemic control

Intervention:

- insulin monotherapy

Komparator:

- combinations of insulin with one or more oral glucose-lowering agent

Endpunkte:

- All-cause mortality, Diabetes-related morbidity, Adverse events, Health-related quality of life, Patient satisfaction, Glycosylated HbA1c, Fasting glucose, Lipids, Insulin dose

Recherche/Suchzeitraum:

- To November 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 trials with 40 treatment comparisons involving 3 227 participants
- insulin monotherapy: once-daily long-acting, once-daily intermediate-acting, twice daily premixed insulin, basal-bolus regimens (multiple injections) compared to
- insulin in combination with
  - sulphonylureas (17 comparisons: glibenclamide = 11, glipizide = 2, tolazamide = 2, gliclazide = 1, glimepiride = 1), metformin (11 comparisons),
  - pioglitazone (four comparisons),
  - alpha-glucosidase inhibitors (four comparisons: acarbose = 3, miglitol = 1),
  - dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors) (three comparisons: vildagliptin = 1, sitagliptin = 1, saxagliptin = 1) and

  - the combination of metformin and glimepiride (one comparison)
- duration of the interventions ranged from 2 to 12 months for parallel trials and two to four months for cross-over trials

Qualität der Studien:

- The majority of trials had an unclear risk of bias in several risk of bias domains. Fourteen trials showed a high risk of bias, mainly for performance and detection bias.

Studienergebnisse:

- No trials assessed **all-cause mortality, diabetes-related morbidity or health-related quality of life**
- **hypoglycaemic events**
  - no meta-analysis because of different definitions
  - in most trials insulin-sulphonylurea combination resulted in a higher number of mild episodes of hypoglycaemia, compared to the IM group (range: 2.2 to 6.1 episodes per participant in CT versus 2.0 to 2.6 episodes per participant in IM; low-quality evidence)
  - pioglitazone CT resulted in more mild to moderate hypoglycaemic episodes compared with IM (range 15 to 90 episodes versus 9 to 75 episodes, respectively; low-quality evidence
  - in the other combinations comparable numbers of mild to moderate hypoglycaemic events (low-quality evidence)
- **additional weight gain**
  - addition of sulphonylureas resulted in an additional weight gain of 0.4 kg to 1.9 kg versus -0.8 kg to 2.1 kg in the IM group (220 participants; 7 trials; low-quality evidence)
  - pioglitazone CT caused more weight gain compared to IM: MD 3.8 kg (95% CI 3.0 to 4.6); P < 0.01; 288 participants; 2 trials; low-quality evidence
  - metformin CT associated with weight loss: MD -2.1 kg (95% CI -3.2 to -1.1), P < 0.01; 615 participants; 7 trials; low-quality evidence)
  - DPP-4 inhibitors CT showed weight gain of -0.7 to 1.3 kg versus 0.6 to 1.1 kg in the IM group (362 participants; 2 trials; low-quality evidence)
  - alpha-glucosidase CT compared to IM showed a MD of -0.5 kg (95% CI -1.2 to 0.3); P = 0.26; 241 participants; 2 trials; low-quality evidence
- Users of metformin CT (range 7% to 67% versus 5% to 16%), and alpha-glucosidase inhibitors CT (14% to 75% versus 4% to 35%) experienced more **gastro-intestinal adverse effects** compared to participants on IM.
- Two trials reported a higher frequency of **oedema** with the use of pioglitazone CT (range: 16% to 18% versus 4% to 7% IM).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of all oral glucose-lowering agents in people with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control who are on insulin therapy has positive effects on glycaemic control and insulin requirements. The addition of sulphonylureas results in more hypoglycaemic events. Additional weight gain can only be avoided by adding metformin to insulin. Other well-known adverse effects of oral glucose lowering agents have to be taken into account when prescribing oral glucose-lowering agents in addition to insulin therapy.

3.3 Systematische Reviews

Zheng SL et al., 2018 [68].

Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this network meta-analysis was to compare the efficacy of SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 agonists in reducing mortality and cardiovascular outcomes in participants with type 2 diabetes and their relative safety profiles

Methodik

Population:

- Patients with T2DM

Intervention/Komparator:

- SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists, and DPP-4 inhibitors at market-approved doses with each other or with a control group (defined as placebo or no treatment)

Endpunkte:

- primary outcome: all-cause mortality.
- Secondary outcomes: cardiovascular mortality, heart failure events,myocardial infarction (MI) (all and nonfatal), unstable angina, and stroke (all and nonfatal).
- Safety end points: adverse events (any, serious, and leading to study withdrawal), and hypoglycemia (minor and major)
- Cardiovascular outcome trials:
  - composite cardiovascular outcome (cardiovascular mortality, nonfatal MI, nonfatal stroke)
  - Additional drug class–specific safety end points (UTI, GI, acute pancreatitis, retinopathy)

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to October 11, 2017 MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias tool
- Egger test to identify asymmetry

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 236 RCTs with 176 310 participants (Network plot Anhang 1)

Included studies on each comparator

Drug Type	No. of Trials	Total No. Randomized
DPP-4 inhibitor vs control	83	67 958
GLP-1 agonist vs control	65	55 740
SGLT-2 inhibitor vs control	65	40 009
DPP-4 inhibitor vs GLP-1 agonist	14	8024
DPP-4 inhibitor vs SGLT-2 inhibitor	8	4121
GLP-1 agonist vs SGLT-2 inhibitor	1	458

- cardiovascular outcome trials: 9 with 87 162 participants

<u>Charakteristika der Population:</u>

- The baseline characteristics of studies were deemed sufficiently similar based on sex, age, body mass index (BMI), and hemoglobin A1c (HbA1c) levels to permit network comparison. Baseline cardiovascular disease and background medical therapy for participants in cardiovascular outcome trials were deemed similar, although 2 studies enrolled participants after being diagnosed with acute coronary syndrome.

<u>Qualität der Studien:</u>

- 104 (44.1%)were lowrisk of bias across all domains. Three (1.3%) were high risk of bias for allocation concealment, 16 (6.8%) for blinding, and 58 (24.6%) for attrition bias. No studies were high risk of bias for sequence allocation or detection.
- There was no evidence of publication bias (Egger test, 0.10; P = .27)

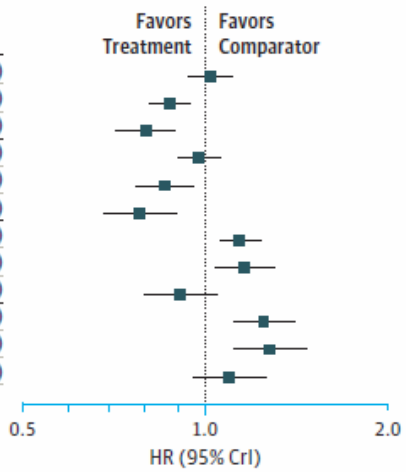
<u>Studienergebnisse:</u>

- Mortality

A Primary outcome: all-cause mortality, 97 trials; $I^2 = 12\%$

Treatment	Comparator	Absolute RD (95% CrI), %	HR (95% CrI)
DPP-4 inhibitor	vs Control	0.1 (-0.3 to 0.6)	1.02 (0.94 to 1.11)
GLP-1 agonist		-0.6 (-1.0 to -0.3)	0.88 (0.81 to 0.94)
SGLT-2 inhibitor		-1.0 (-1.5 to -0.6)	0.80 (0.71 to 0.89)
Control	vs DPP-4 inhibitor	-0.1 (-0.4 to 0.2)	0.98 (0.90 to 1.06)
GLP-1 agonist		-0.5 (-0.9 to -0.2)	0.86 (0.77 to 0.96)
SGLT-2 inhibitor		-0.9 (-1.2 to -0.4)	0.78 (0.68 to 0.90)
Control	vs GLP-1 agonist	0.6 (0.3 to 1.0)	1.14 (1.06 to 1.23)
DPP-4 inhibitor		0.7 (0.2 to 1.3)	1.17 (1.04 to 1.30)
SGLT-2 inhibitor		-0.4 (-0.9 to 0.2)	0.91 (0.79 to 1.04)
Control	vs SGLT-2 inhibitor	0.9 (0.4 to 1.5)	1.25 (1.12 to 1.40)
DPP-4 inhibitor		1.0 (0.4 to 1.7)	1.28 (1.11 to 1.47)
GLP-1 agonist		0.4 (-0.1 to 0.9)	1.10 (0.96 to 1.26)

Treatment	No. of Trials	No. With Events (%)	Total No. of Patients
Control	88	2955 (5.2)	57022
DPP-4 inhibitor	49	1171 (3.9)	30178
GLP-1 agonist	32	1195 (4.4)	27373
SGLT-2 inhibitor	29	714 (3.6)	19587

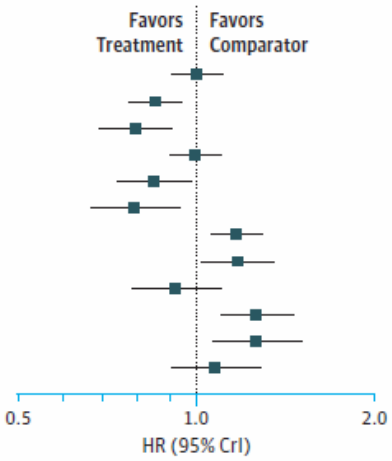


- Cardiovascular mortality

B Cardiovascular mortality, 56 trials; $I^2 = 19\%$

Treatment	Comparator	Absolute RD (95% CrI), %	HR (95% CrI)
DPP-4 inhibitor	vs Control	0.0 (-0.3 to 0.4)	1.00 (0.91 to 1.11)
GLP-1 agonist		-0.5 (-0.8 to -0.1)	0.85 (0.77 to 0.94)
SGLT-2 inhibitor		-0.8 (-1.1 to -0.3)	0.79 (0.69 to 0.91)
Control	vs DPP-4 inhibitor	0.0 (-0.3 to 0.3)	1.00 (0.90 to 1.10)
GLP-1 agonist		-0.5 (-0.8 to -0.1)	0.85 (0.74 to 0.98)
SGLT-2 inhibitor		-0.7 (-1.1 to -0.2)	0.79 (0.66 to 0.94)
Control	vs GLP-1 agonist	0.5 (0.2 to 0.9)	1.17 (1.06 to 1.30)
DPP-4 inhibitor		0.5 (0.1 to 1.1)	1.18 (1.02 to 1.36)
SGLT-2 inhibitor		-0.2 (-0.7 to 0.3)	0.93 (0.78 to 1.10)
Control	vs SGLT-2 inhibitor	0.8 (0.3 to 1.3)	1.27 (1.10 to 1.46)
DPP-4 inhibitor		0.8 (0.2 to 1.5)	1.27 (1.07 to 1.51)
GLP-1 agonist		0.2 (-0.3 to 0.8)	1.08 (0.91 to 1.29)

Treatment	No. of Trials	No. With Events (%)	Total No. of Patients
Control	50	1833 (3.6)	50869
DPP-4 inhibitor	27	763 (3.1)	24519
GLP-1 agonist	19	704 (3.0)	23554
SGLT-2 inhibitor	19	468 (2.5)	18407

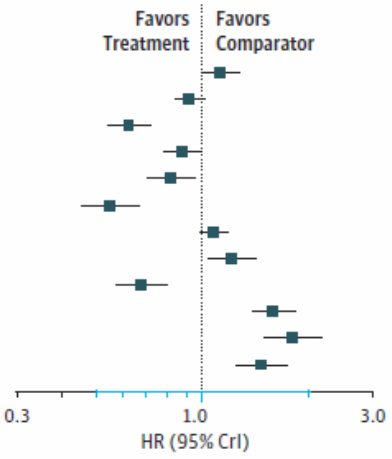


- Heart failure

C Heart failure events, 58 trials; $I^2 = 19\%$

Treatment	Comparator	Absolute RD (95% CrI), %	HR (95% CrI)
DPP-4 inhibitor	vs Control	0.4 (0.0 to 0.8)	1.13 (1.00 to 1.28)
GLP-1 agonist		-0.2 (-0.5 to 0.1)	0.93 (0.84 to 1.02)
SGLT-2 inhibitor		-1.1 (-1.3 to -0.8)	0.62 (0.54 to 0.72)
Control	vs DPP-4 inhibitor	-0.3 (-0.5 to 0.0)	0.88 (0.78 to 1.00)
GLP-1 agonist		-0.4 (-0.7 to -0.1)	0.82 (0.70 to 0.95)
SGLT-2 inhibitor		-1.1 (-1.3 to -0.8)	0.55 (0.46 to 0.67)
Control	vs GLP-1 agonist	0.2 (-0.1 to 0.5)	1.08 (0.98 to 1.18)
DPP-4 inhibitor		0.6 (0.1 to 1.1)	1.22 (1.05 to 1.42)
SGLT-2 inhibitor		-0.9 (-1.2 to -0.5)	0.67 (0.57 to 0.80)
Control	vs SGLT-2 inhibitor	1.0 (0.6 to 1.4)	1.60 (1.39 to 1.84)
DPP-4 inhibitor		1.3 (0.8 to 2.0)	1.81 (1.50 to 2.18)
GLP-1 agonist		0.8 (0.4 to 1.3)	1.48 (1.25 to 1.76)

Treatment	No. of Trials	No. With Events (%)	Total No. of Patients
Control	55	1370 (2.8)	48362
DPP-4 inhibitor	24	544 (2.4)	22327
GLP-1 agonist	21	638 (2.7)	23363
SGLT-2 inhibitor	19	266 (1.7)	15989

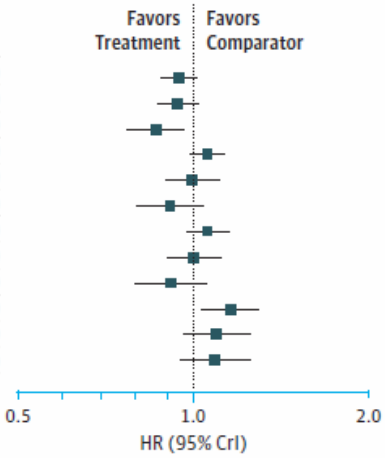


- Unstable Angina:
  - There was no significant difference between drug classes. No drug class was associated with reduction in unstable angina
- Myocardial infarction:
  - SGLT-2 inhibitors: nonfatal MIs (HR, 0.84 [95% CrI, 0.72 to 0.98]; absolute RD, -0.8% [95% CrI, -1.4% to -0.1%]) compared with the control groups.

A All myocardial infarction, 97 trials; $I^2 = 15\%$

Treatment	Comparator	Absolute RD (95% CrI), %	HR (95% CrI)
DPP-4 inhibitor	vs Control	-0.2 (-0.5 to 0.0)	0.94 (0.88 to 1.01)
GLP-1 agonist		-0.2 (-0.5 to 0.1)	0.94 (0.87 to 1.02)
SGLT-2 inhibitor		-0.6 (-0.9 to -0.1)	0.86 (0.77 to 0.97)
Control	vs DPP-4 inhibitor	0.1 (0.0 to 0.3)	1.06 (0.99 to 1.13)
GLP-1 agonist		0.0 (-0.2 to 0.2)	1.00 (0.90 to 1.11)
SGLT-2 inhibitor		-0.2 (-0.4 to 0.1)	0.91 (0.80 to 1.04)
Control	vs GLP-1 agonist	0.3 (-0.1 to 0.6)	1.06 (0.98 to 1.15)
DPP-4 inhibitor		0.0 (-0.4 to 0.5)	1.00 (0.90 to 1.12)
SGLT-2 inhibitor		-0.3 (-0.9 to 0.2)	0.92 (0.80 to 1.05)
Control	vs SGLT-2 inhibitor	0.4 (0.1 to 0.8)	1.16 (1.04 to 1.30)
DPP-4 inhibitor		0.3 (-0.1 to 0.6)	1.10 (0.96 to 1.25)
GLP-1 agonist		0.2 (-0.1 to 0.6)	1.09 (0.95 to 1.25)

Treatment	No. of Trials	No. With Events (%)	Total No. of Patients
Control	87	2133 (4.0)	53099
DPP-4 inhibitor	50	616 (2.2)	27462
GLP-1 agonist	30	1140 (4.3)	26400
SGLT-2 inhibitor	32	505 (2.5)	19958



- Stroke:
  - No drug class was associated with reduction in all stroke compared with the control groups; however, GLP-1 agonists were associated with reduction in nonfatal stroke compared with the control groups (HR,0.87 [95%CrI,0.76 to 0.99]; absolute RD -0.3% [95%CrI, -0.5%to -0.02%]).
  - There was no associated difference between drug classes for nonfatal stroke.

Safety Endpoints

- any hypoglycemia:
  - DPP-4 inhibitors (HR, 1.29 [95% CrI, 1.12 to 1.50]); GLP-1 agonists (HR, 1.44 [95% CrI, 1.25 to 1.66]), and SGLT-2 inhibitors (HR, 1.24 [95% CrI, 1.06 to 1.45]) were all associated with increased risk compared with the control groups
  - no significant differences for major hypoglycaemia
  - no difference between drug classes for any or major hypoglycemia.
- Serious adverse events: SGLT-2 inhibitors associated with a reduction compared with the control groups (HR, 0.90 [95%CrI, 0.85 to 0.96]), DPP-4 inhibitor (HR,0.91 [95% CrI, 0.84 to 0.98], and GLP-1 agonist (HR,0.92 [95%CrI,0.85 to 0.99]).
- adverse events leading to trial withdrawal: GLP-1 agonists increased risk compared with the control groups (HR, 2.00 [95%CrI, 1.70 to 2.37]), SGLT-2 inhibitors (HR, 1.80 [95% CrI, 1.44 to 2.25]), and DPP-4 inhibitors (HR, 1.93 [95%CrI, 1.59 to 2.35]).

Cardiovascular Outcome Trials:

- composite cardiovascular outcome: only SGLT-2 inhibitors (HR, 0.88 [95%CrI, 0.79 to 0.97]) and GLP-1 agonists (HR, 0.91 [95%CrI, 0.85 to 0.96]) with reduction compared to placebo; UTI and lower limb ampuatation not significant.
- Genital infections: SGLT-2 inhibitors with an increased risk (RR, 4.19 [95% CI, 3.45 to 5.09])
- Acute pancreatitis DPP4 inhibitors with an increased risk (RR, 1.58 [95% CI, 1.04 to 2.39]); GLP1 not significant

Individual Drug Types:

- For 16 individual drug types compared with the control groups, all-cause mortality was reduced only with 1 SGLT-2 inhibitor: empagliflozin (HR, 0.68 [95% CrI, 0.57 to 0.82]), and 2 GLP-1 agonists: liraglutide (HR, 0.85 [95% CrI, 0.75 to 0.98]) and exenatide (HR, 0.86 [95% CrI, 0.77 to 0.97]).
- No DPP-4 inhibitor individually reduced all-cause mortality.

Drug Class Rankings:

- For all-cause and cardiovascular mortality, SGLT-2 inhibitors were most likely to rank best, GLP-1 agonists second best, and DPP-4 inhibitors worst.
- The SGLT-2 inhibitors were most likely to rank best for heart failure and MI outcomes
- GLP-1 agonists were most likely to rank best for stroke outcomes.

Frequentist Meta-analysis:

- Frequentist network meta-analysis findings were similar to those using the Bayesian approach

Fazit der Autoren

In this network meta-analysis, the use of SGLT-2 inhibitors or GLP-1 agonists was associated with lower mortality than DPP-4 inhibitors or placebo or no treatment. Use of DPP-4 inhibitors was not associated with lower mortality than placebo or no treatment.

Kommentare zum Review

The British Heart Foundation had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication

---

Zhuang XD, et al., 2018 [70].

Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials

Fragestellung

to evaluate whether differences in CV outcomes exist between novel anti-diabetic medications, including dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4i), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1ra), and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i), and the more traditional classes of drugs, including insulin (INS), metformin (MET), sulfonylureas (SU) and thiazolidinedione (TZD).

Methodik

Population:

- Patients with T2DM

Intervention:

- DPP4i, GLP1ra and SGLT2i

Komparator:

- Placebo, MET, SU, TZD, Insulin and another novel anti-diabetic drug mentioned above

Endpunkte:

- Major adverse cardiovascular events (MACE), consisting of CV death, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke, and unstable angina or hospitalization for unstable angina
- Mortality
- Severe hypoglycemia (hypoglycemia episode requiring the assistance of another person or medical assistance)

Recherche/Suchzeitraum:

- Between Jan 1, 1980, and June 30, 2016 in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library Central Register of Controlled Trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration handbook, tool with 7 Items

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 170 RCTs including 166,371 adults
- Seven drug classes were compared with PLA or each other: DPP4i, GLP1ra, SGLT2i, MET, SU, TZD and INS
- For individual comparison, 18 treatment groups were analyzed

Charakteristika der Population:

- Treatment duration ranged from 24 to 208 weeks.
- Ten studies enrolled subjects with high CV risk (65,650 patients),
- 9 studies were exclusively of patients with renal impairment (1349 patients).

Qualität der Studien:

- Overall quality of studies was good; some studies without details about randomization and allocation concealment; only few RCTs at low risk of bias in every question-based entry

Studienergebnisse:

- MET not presented in the ranking as it was used as background treatment in most trials.
- MACE and mortality of anti-diabetic agents compared with sulfonylurea (categorized and individual agents)

SGLT2i	0.84 (0.67,1.04)	**0.72 (0.57,0.91)**	**0.72 (0.60,0.87)**	0.69 (0.43,1.11)	**0.64 (0.42,0.97)**	**0.58 (0.41,0.83)**
0.99 (0.85,1.15)	INS	0.86 (0.73,1.00)	**0.87 (0.77,0.97)**	0.83 (0.53,1.30)	0.77 (0.52,1.13)	**0.70 (0.50,0.97)**
0.93 (0.81,1.07)	0.94 (0.85,1.05)	GLP1ra	1.01 (0.91,1.13)	0.97 (0.62,1.50)	0.90 (0.62,1.30)	0.81 (0.60,1.12)
0.91 (0.80,1.03)	0.92 (0.85,1.01)	0.98 (0.92,1.05)	DPP4i	0.95 (0.61,1.48)	0.89 (0.61,1.28)	0.81 (0.59,1.10)
0.80 (0.56,1.15)	0.81 (0.57,1.16)	0.86 (0.61,1.22)	0.88 (0.62,1.25)	PLA	0.93 (0.64,1.36)	0.84 (0.59,1.22)
0.72 (0.54,0.97)	**0.73 (0.56,0.97)**	0.78 (0.59,1.02)	0.79 (0.61,1.04)	0.90 (0.66,1.24)	TZD	0.91 (0.72,1.15)
0.70 (0.55,0.90)	**0.71 (0.57,0.90)**	**0.76 (0.61,0.94)**	**0.77 (0.62,0.96)**	0.88 (0.65,1.19)	0.97 (0.80,1.18)	SU

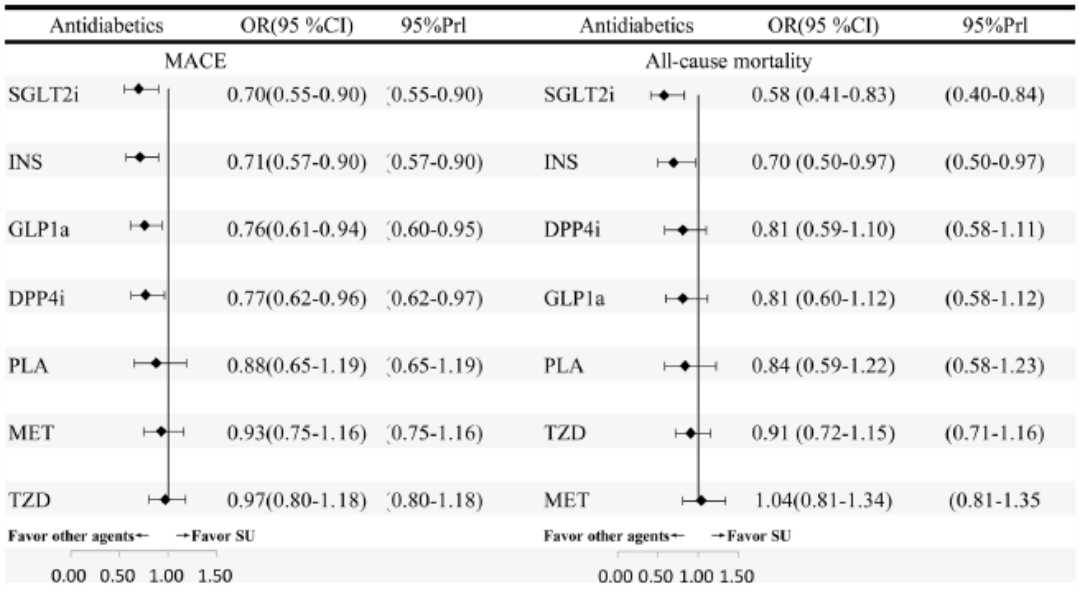
MACE (OR with 95%CI)

All-cause mortality (OR with 95%CI)

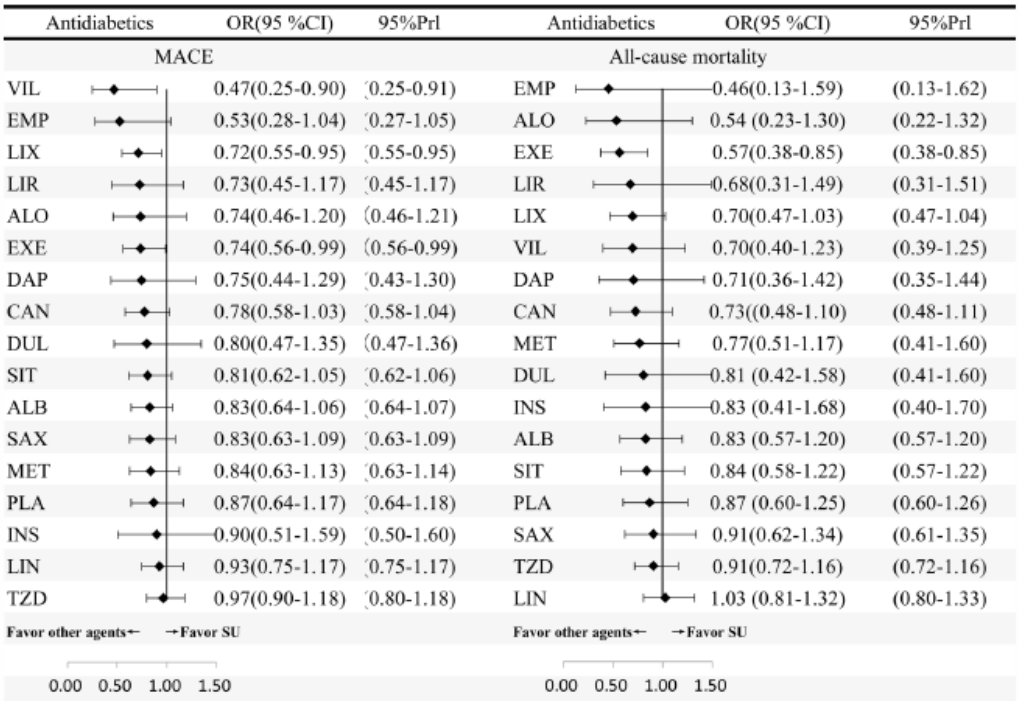
- Comparisons of the drugs on MACE and all-cause mortality

VIL	1.54 (0.40,5.94)	1.01 (0.54,1.89)	1.24 (0.66,2.33)	1.03 (0.40,2.60)	1.29 (0.47,3.55)	0.96 (0.51,1.84)	0.98 (0.42,2.31)	0.86 (0.38,1.98)	0.84 (0.45,1.55)	0.85 (0.46,1.56)	0.77 (0.41,1.44)	0.81 (0.43,1.53)	0.85 (0.35,2.06)	0.68 (0.37,1.25)	0.77 (0.42,1.40)	0.70 (0.40,1.23)
0.88 (0.35,2.20)	EMP	0.66 (0.19,2.31)	0.81 (0.23,2.85)	0.67 (0.16,2.81)	0.84 (0.19,3.72)	0.63 (0.18,2.23)	0.64 (0.16,2.56)	0.56 (0.14,2.22)	0.55 (0.16,1.91)	0.55 (0.16,1.92)	0.50 (0.14,1.77)	0.53 (0.15,1.91)	0.55 (0.14,2.16)	0.44 (0.13,1.53)	0.50 (0.14,1.77)	0.46 (0.13,1.59)
0.65 (0.33,1.28)	0.74 (0.38,1.46)	LIX	1.23 (0.97,1.55)	1.02 (0.48,2.17)	1.28 (0.54,3.03)	0.96 (0.74,1.24)	0.98 (0.52,1.84)	0.86 (0.46,1.58)	**0.83 (0.69,1.00)**	**0.84 (0.73,0.97)**	**0.77 (0.63,0.94)**	0.80 (0.49,1.31)	0.84 (0.40,1.78)	0.67 (0.43,1.06)	0.76 (0.49,1.18)	0.70 (0.47,1.03)
0.63 (0.32,1.25)	0.72 (0.36,1.42)	0.97 (0.82,1.15)	EXE	0.83 (0.39,1.77)	1.04 (0.44,2.49)	0.78 (0.58,1.04)	0.79 (0.42,1.52)	0.70 (0.37,1.30)	**0.68 (0.54,0.84)**	**0.68 (0.57,0.82)**	**0.62 (0.49,0.79)**	0.65 (0.39,1.08)	0.68 (0.32,1.46)	**0.55 (0.35,0.87)**	**0.62 (0.40,0.97)**	**0.57 (0.38,0.85)**
0.65 (0.30,1.43)	0.74 (0.33,1.63)	1.00 (0.62,1.60)	1.03 (0.64,1.66)	LIR	1.26 (0.41,3.85)	0.94 (0.43,2.04)	0.96 (0.37,2.51)	0.84 (0.33,2.17)	0.82 (0.39,1.74)	0.83 (0.39,1.74)	0.75 (0.35,1.61)	0.79 (0.34,1.82)	0.83 (0.30,2.30)	0.66 (0.29,1.49)	0.75 (0.34,1.68)	0.68 (0.31,1.49)
0.64 (0.29,1.40)	0.72 (0.33,1.58)	0.98 (0.60,1.58)	1.00 (0.62,1.64)	0.98 (0.51,1.86)	ALO	0.75 (0.31,1.80)	0.76 (0.27,2.17)	0.67 (0.24,1.87)	0.65 (0.28,1.52)	0.66 (0.28,1.54)	0.60 (0.25,1.42)	0.63 (0.25,1.58)	0.66 (0.22,1.96)	0.53 (0.22,1.27)	0.60 (0.25,1.45)	0.54 (0.23,1.30)
0.61 (0.31,1.20)	0.69 (0.35,1.37)	0.93 (0.77,1.13)	0.96 (0.78,1.18)	0.94 (0.58,1.52)	0.96 (0.58,1.57)	CAN	1.02 (0.53,1.97)	0.89 (0.47,1.69)	0.87 (0.68,1.12)	0.88 (0.70,1.09)	0.80 (0.62,1.04)	0.84 (0.50,1.40)	0.88 (0.41,1.89)	0.70 (0.44,1.13)	0.80 (0.51,1.26)	0.73 (0.48,1.10)
0.63 (0.27,1.44)	0.71 (0.31,1.64)	0.96 (0.57,1.64)	0.99 (0.58,1.70)	0.97 (0.49,1.92)	0.99 (0.50,1.97)	1.03 (0.60,1.78)	DAP	0.88 (0.37,2.06)	0.85 (0.45,1.60)	0.86 (0.46,1.60)	0.79 (0.42,1.48)	0.82 (0.38,1.75)	0.86 (0.33,2.23)	0.69 (0.33,1.43)	0.78 (0.38,1.61)	0.71 (0.36,1.42)
0.59 (0.26,1.33)	0.67 (0.30,1.51)	0.90 (0.56,1.47)	0.93 (0.57,1.52)	0.91 (0.47,1.75)	0.93 (0.48,1.80)	0.97 (0.59,1.60)	0.94 (0.47,1.89)	DUL	0.97 (0.53,1.78)	0.98 (0.54,1.78)	0.90 (0.49,1.65)	0.94 (0.46,1.93)	0.98 (0.39,2.49)	0.79 (0.39,1.59)	0.89 (0.45,1.78)	0.81 (0.42,1.58)
0.58 (0.30,1.14)	0.66 (0.34,1.29)	0.89 (0.77,1.03)	0.92 (0.78,1.08)	0.90 (0.56,1.44)	0.91 (0.57,1.47)	0.96 (0.80,1.15)	0.93 (0.55,1.57)	0.99 (0.61,1.60)	SIT	1.01 (0.89,1.14)	0.92 (0.77,1.11)	0.96 (0.60,1.56)	1.01 (0.48,2.12)	0.81 (0.52,1.25)	0.92 (0.60,1.40)	0.84 (0.58,1.22)
0.57 (0.29,1.11)	0.65 (0.33,1.27)	**0.88 (0.79,0.98)**	0.90 (0.79,1.03)	0.88 (0.55,1.40)	0.90 (0.56,1.44)	0.94 (0.81,1.10)	0.91 (0.54,1.53)	0.97 (0.60,1.56)	0.98 (0.89,1.08)	ALB	0.91 (0.79,1.05)	0.95 (0.59,1.53)	1.00 (0.48,2.09)	0.80 (0.52,1.23)	0.91 (0.60,1.37)	0.83 (0.57,1.20)
0.57 (0.29,1.11)	0.64 (0.33,1.27)	0.87 (0.75,1.01)	0.90 (0.75,1.06)	0.87 (0.54,1.40)	0.89 (0.55,1.44)	0.93 (0.77,1.12)	0.90 (0.53,1.54)	0.96 (0.59,1.56)	0.97 (0.84,1.13)	0.99 (0.89,1.10)	SAX	1.05 (0.64,1.71)	1.10 (0.52,2.32)	0.88 (0.56,1.38)	1.00 (0.65,1.53)	0.91 (0.62,1.34)
0.54 (0.27,1.08)	0.62 (0.30,1.26)	0.83 (0.57,1.22)	0.86 (0.58,1.27)	0.84 (0.49,1.44)	0.86 (0.49,1.49)	0.89 (0.60,1.33)	0.87 (0.47,1.59)	0.92 (0.51,1.65)	0.94 (0.64,1.36)	0.95 (0.66,1.38)	0.96 (0.65,1.41)	PLA	1.05 (0.48,2.29)	0.84 (0.54,1.30)	0.95 (0.65,1.39)	0.87 (0.60,1.25)
0.53 (0.22,1.23)	0.60 (0.26,1.37)	0.81 (0.45,1.46)	0.83 (0.46,1.51)	0.81 (0.39,1.67)	0.83 (0.40,1.69)	0.86 (0.47,1.58)	0.84 (0.39,1.80)	0.89 (0.42,1.88)	0.90 (0.50,1.63)	0.92 (0.51,1.65)	0.93 (0.51,1.68)	0.97 (0.51,1.82)	INS	0.80 (0.39,1.65)	0.91 (0.43,1.90)	0.83 (0.41,1.68)
0.51 (0.26,1.00)	0.57 (0.30,1.10)	0.77 (0.56,1.07)	0.80 (0.57,1.11)	0.78 (0.46,1.30)	0.79 (0.49,1.30)	0.83 (0.59,1.17)	0.80 (0.45,1.43)	0.86 (0.49,1.49)	0.87 (0.63,1.19)	0.88 (0.65,1.21)	0.89 (0.64,1.23)	0.93 (0.64,1.34)	0.96 (0.54,1.70)	LIN	1.13 (0.81,1.60)	1.03 (0.81,1.32)
0.49 (0.25,0.94)	0.55 (0.28,1.09)	0.74 (0.54,1.02)	0.77 (0.56,1.06)	0.75 (0.45,1.23)	0.76 (0.46,1.26)	0.80 (0.58,1.10)	0.77 (0.44,1.36)	0.82 (0.48,1.42)	0.83 (0.61,1.13)	0.85 (0.63,1.14)	0.86 (0.63,1.17)	0.89 (0.65,1.23)	0.92 (0.51,1.67)	0.96 (0.72,1.28)	TZD	0.91 (0.72,1.16)
0.47 (0.25,0.90)	0.53 (0.28,1.04)	**0.72 (0.55,0.95)**	**0.74 (0.56,0.99)**	0.73 (0.45,1.17)	0.74 (0.46,1.20)	0.78 (0.58,1.03)	0.75 (0.44,1.29)	0.80 (0.47,1.35)	0.81 (0.62,1.05)	0.83 (0.64,1.06)	0.83 (0.63,1.09)	0.87 (0.64,1.17)	0.90 (0.51,1.59)	0.93 (0.75,1.17)	0.97 (0.80,1.18)	SU

- MACE and mortality of anti-diabetic agents compared with sulfonylurea (categorized agents) Treatments are ranked by surface under the cumulative ranking (SUCRA) values.



- MACE and mortality of anti-diabetic agents compared with sulfonylurea (individual agents) Treatments are ranked by surface under the cumulative ranking (SUCRA) values.



Anmerkung/Fazit der Autoren

First, among anti-diabetic agents included in the network, SGLT2i in class comparisons, and vildagliptin in individual comparisons, respectively ranked first in terms of MACE. Furthermore, when compared with other individual or classes of drugs, SU are associated with the highest risks of MACE and all-cause mortality. Finally, the ranking of CV risk was linearly correlated with the ranking of severe hypoglycemia risk by individual comparisons, with SU displaying the highest risks in both endpoints.

Yoon JH et al., 2018 [66].

Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis

Fragestellung

we performed a systematic review with a network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy and safety of DPP4i, GLP-1RA, SGLT2i, and TZD as an adjunctive treatment in patients with poorly controlled T2DM on insulin therapy.

Methodik

Population:

- patients with T2DM

Intervention/Komparator:

- DPP4i, GLP-1RA, SGLT2i, or TZD as an add-on drug to pre-existing insulin therapy
- concurrent use of other anti-diabetic agents was allowed

Endpunkte:

- primary outcome, the change in HbA1c from baseline
- secondary outcomes, the change in FPG levels, body weight, insulin dose and the proportion of patients achieving HbA1c goals; and as a safety outcome, the risk of hypoglycemia

Recherche/Suchzeitraum:

- To April 2016 in Medline, Embase, CENTRAL, and ClinicalTrials.gov

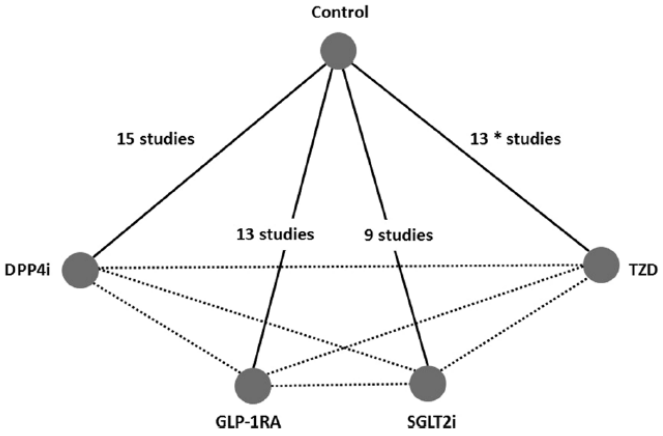
Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

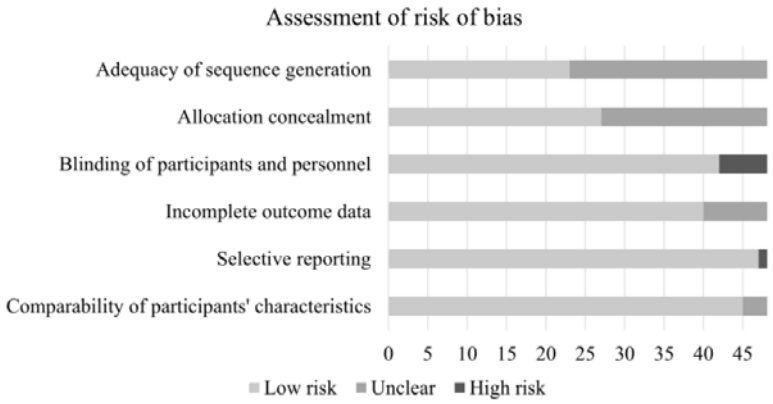
- 50 RCTs with 15,494 randomized participants
- No study with head-to-head comparisons between the non-insulin agents was found
- Structure of the network formed by interventions and both direct and indirect comparisons for primary outcomes.



Charakteristika der Population:

- insulin regimens classified into 2 categories: a stable insulin dose group (n=26) and an insulin dose titration group (n=19); 5 studies could not be classified

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Table: Pairwise results of comparisons between antidiabetic agents as an add-on to pre-existing insulin therapy from network meta-analyses adjusted by study-level covariates.

Difference in mean change of HbA1c from baseline (95% credible interval), %				
Control	−0.54(−0.68, −0.39)	−0.84(−1.00,−0.69)	−0.66(−0.84,−0.48)	−0.73(−0.93,−0.52)
—	DPP4i	−0.30(−0.52,−0.09)	−0.11(−0.36, 0.12)	−0.18(−0.44, 0.07)
—	—	GLP-1RA	0.19(−0.06, 0.43)	0.11(−0.16, 0.40)
—	—	—	SGLT2i	−0.07(−0.33, 0.20)
—	—	—	—	TZD
Difference in mean change of FPG from baseline (95% credible interval), mg/dL [mmol/L]				
Control	−11.42(−15.47, −7.36) [−0.63(−0.86, −0.41)]	−9.96(−14.55, −5.38) [−0.55(−0.81, −0.30)]	−24.14(−29.64, −18.54) [−1.34(−1.65, −1.03)]	−19.57(−24.78, −14.25) [−1.09(−1.38, −0.79)]
—	DPP4i	1.48(−4.58, 7.42) [0.08(−0.25, 0.41)]	−12.72(−19.53, −5.82) [−0.71(−1.08, −0.32)]	−8.12(−14.79, −1.37) [−0.45(−0.82, −0.08)]
—	—	GLP-1RA	−14.17(−21.69, −6.73) [−0.79(−1.20, −0.37)]	−9.61(−16.65, 2.38) [−0.53(−0.92, 0.13)]
—	—	—	SGLT2i	4.61(−2.93, 12.11) [0.26(−0.16, 0.67)]
—	—	—	—	TZD
Difference in mean change of body weight from baseline (95% credible interval), kg				
Control	−0.10(−0.83, 0.64)	−2.20(−2.87, −1.57)	−1.75(−2.65, −0.85)	2.58(1.63, 3.48)
—	DPP4i	−2.11(−3.11, −1.15)	−1.65(−2.81, −0.47)	2.67(1.46, 3.82)
—	—	GLP-1RA	0.46(−0.64, 1.58)	4.78(3.63, 5.90)
—	—	—	SGLT2i	4.32(2.98, 5.60)
—	—	—	—	TZD
Relative proportion of participants attaining HbA1c levels of <7% (95% credible interval)				
Control	2.68(1.80, 3.81)	3.70(2.89, 4.67)	1.83(0.64, 3.90)	2.18(1.12, 3.58)
—	DPP4i	1.43(0.93, 2.15)	0.72(0.21, 1.69)	0.84(0.39, 1.51)
—	—	GLP-1RA	0.50(0.16, 1.11)	0.60(0.29, 1.02)
—	—	—	SGLT2i	1.48(0.42, 3.81)
—	—	—	—	TZD
Difference in mean change of daily insulin dose from baseline (95% credible interval), IU/day				
Control	−3.87(−7.70, −0.10)	−8.61(−12.34, −5.00)	−4.64(−9.62, 0.32)	−11.97(−15.48, −8.41)
—	DPP4i	−4.76(−9.68, 0.16)	−0.79(−6.99, 5.51)	−8.09(−13.26, −2.88)
—	—	GLP-1RA	3.94(−2.23, 10.14)	−3.36(−8.33, 1.74)
—	—	—	SGLT2i	−7.29(−13.45, −1.12)
—	—	—	—	TZD
Relative risk of hypoglycemia (95% credible interval)				
Control	1.06(0.85, 1.32)	1.37(1.08, 1.71)	1.22(0.88, 1.67)	1.94(1.39, 2.62)
—	DPP4i	1.30(0.94, 1.77)	1.15(0.78, 1.70)	1.83(1.23, 2.65)
—	—	GLP-1RA	0.89(0.60,1.32)	1.41(0.95, 2.06)
—	—	—	SGLT2i	1.59(1.01, 2.49)
—	—	—	—	TZD

- weighted mean changes in HbA1c: large extent of within-group heterogeneity (I2 = 94.5% DPP4i, 97.9% GLP-1RA, 94.7%SGLT2i, and 80.5% TZD). Considerable between-group heterogeneity was also observed (P < 0.0001).
- Table: Probabilities (%) of being the highest-ranked group for each study outcome

	DPP4i	GLP-1RA	SGLT2i	TZD
Reduction of HbA1c from baseline	0.13	77.14	4.21	18.52
Reduction of FPG from baseline	0.00	0.00	88.94	11.06
Reduction of body weight from baseline	0.00	79.64	20.36	0.00
Proportion of HbA1c <7%	4.64	88.76	4.14	2.46
Reduction of insulin dose from baseline	0.00	9.55	0.79	89.61
Risk of hypoglycemia	0.00	3.82	1.88	94.24

Anmerkung/Fazit der Autoren

The principal findings of our study are as follows: (1) GLP-1RA showed the greatest effect on HbA1c reduction, followed by TZD, SGLT2i, and DPP4i; (2) the reduction in FPG was higher with SGLT2i than with DPP4i and GLP1-RA; (3) GLP-1RA and SGLT2i were associated with body weight reduction, whereas TZD increased body weight; (4) TZD and GLP-1RA reduced total daily insulin requirements; (5) the risk of hypoglycemia was increased with TZD and GLP-1RA.

Kommentare zum Review

Die Endpunke sind zum Teil Laborparameter. Weiterhin war die Studiendauer bei einigen Studien mit 12 oder 16 Wochen relativ kurz.

The studies included in our analysis had different baseline characteristics and showed significant within-group and between-group heterogeneity.

patients in the studies included in this study used various baseline insulin regimens, but we could not isolate the effects of the studied medications on top of the basal insulin therapy regimen, which is the most common practice of insulin therapy at present.

Bolen S, et al. 2016 [4].

Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update

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.

Methodik

Population:

- adults ages 18 or older with type 2 diabetes mellitus

Intervention/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

Recherche/Suchzeitraum:

- April 2009 through April 2015. We updated the MEDLINE search to identify randomized controlled trials indexed through December 31, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad criteria, GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 216 Studies. Nicht nur RCTs, auch Beobachtungsstudien

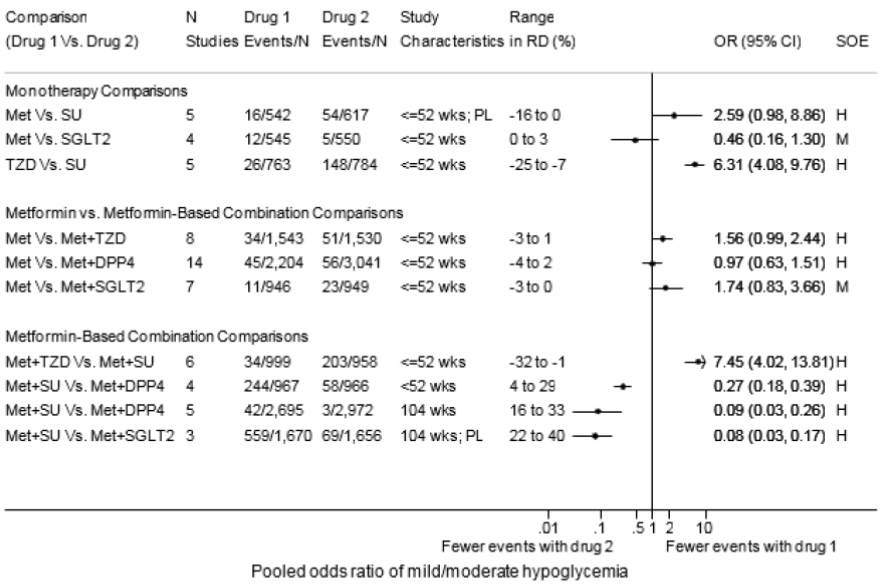
Qualität der Studien:

- Siehe Studienergebnisse

Studienergebnisse: (hier nur patientenrelevante Endpunkte dargestellt)

- All-Cause Mortality and Macrovascular and Microvascular Outcomes (118 studies, 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



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).

Anmerkung/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.

Kommentare zum Review

Aus öffentlichen Mitteln finanziert

Cho YK et al., 2018 [7]; Li D et al., 2018 [42]; Min SH et al., 2018 [50]

Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Comparing the efficacy of SGLT2i/DPP4i vs. that of either a DPP4i or a SGLT2i.

Methodik

Population:

- Patients with T2DM

Intervention:

- SGLT2i/DPP4i as combined treatment

Komparator:

- DPP4i + placebo or SGLT2i + placebo

Endpunkte:

- HbA1c; Secondary outcomes: fasting plasma glucose (FPG), body weight, proportion of subjects achieving the therapeutic goal of an HbA1c < 7.0%, risk of hypoglycaemia

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 31 Mai 2017 in PuMed, Embase and Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (1 Study included 2 separate RCTs)
  - 8 RCT SGLT2i/DPP4i vs.DPP4i with 2220 Patients
  - 5 RCT SGLT2i/DPP4i vs.SGLT2i with 1681 Patients
  - 3 RCTs included in both meta-analyses as they included both comparisons

Charakteristika der Population:

- Metformin as background therapy: 9 RCTs
- Simultaneaous combination treatment 3 RCTs
- Additional efficacy and safety of SGLT2i or DPP4i in 10 trials (placebo added)

Author (year)	Background therapy	Interventions	Duration (weeks)	Patients (*n*)	Age (years)	Male (%)	BMI (kg/m^2)	HbA_{1c} (%)	HbA_{1c} (mmol/mol)	FPG (mg/dL)
Defronzo (2015) [20]	Metformin	Empagliflozin 25 mg	24	134	57.1	53.7	30.6	7.9	62.8	154.6
		+linagliptin 5 mg		140	55.5	46.4	31.8	8.0	64.2	159.9
		Empagliflozin 25 mg		128	56.2	50.0	30.6	8.0	64.2	156.3
		Linagliptin 5 mg								
Lewin (2015) [19]	None	Empagliflozin 25 mg	24	134	54.2	52.2	31.8	8.0	63.8	156.1
		+linagliptin 5 mg		133	56.0	57.9	31.2	8.0	63.8	152.8
		Empagliflozin 25 mg		133	53.8	56.4	31.9	8.1	64.5	156.0
		Linagliptin 5 mg								
Rosenstock (2015) [18]	Metformin	Dapagliflozin 10 mg	24	179	53	47	31.8	8.9	74.0	180.0
		+saxagliptin 5 mg		179	54	53	31.8	9.0	75.2	192.0
		Dapagliflozin 10 mg		176	55	50	31.5	8.9	73.4	185.0
		Saxagliptin 5 mg								
Jabbour (2014) [24]	Metformin + sitagliptin 100 mg	Dapagliflozin 10 mg	24	223	54.8	57.0	NA	7.9	62.8	162.2
		Placebo		224	55.0	52.7	NA	8.0	63.9	163.0
Mathieu (2015) [26]	Metformin + saxagliptin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg	24	160	55.2	43.7	31.2	8.2	66.6	179.0
		Placebo		160	55.0	47.5	32.2	8.2	65.8	177.0
Rodbard (2016) [27]	Metformin + sitagliptin 100 mg	Canagliflozin 100 mg	26	107	57.4	61.7	32.3	8.5	69.4	185.5
		or 300 mg		106	57.5	51.9	31.7	8.4	68.3	180.4
		Placebo[b]								
Kadowaki (2017) [25]	Teneligliptin 20 mg	Canagliflozin 100 mg	24	70	58.4	77.1	25.5	8.2	65.9	173.9
		Placebo		68	56.0	77.9	26.4	7.9	62.5	166.3
Søfteland (2017) [28]	Metformin + linagliptin 5 mg	Empagliflozin 25 mg	24	110	55.4	64.5	29.9	8.0	63.6	169.2
		Placebo		108	55.9	55.6	29.6	8.0	63.6	163.8
Matthaei (2015) [29]	Metformin + dapagliflozin 10 mg	Saxagliptin 5 mg	24	153	54.7	47.7	31.4	8.0	63.6	164.0
		Placebo		162	54.5	46.9	31.4	7.9	62.4	158.0
Tinahones (a)[a] (2017) [22]	Metformin + empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg	24	122	56.6	56.6	31.3	8.0	64.4	159.5
		Placebo		125	56.8	56.0	30.8	8.0	64.3	157.1
Tinahones (b)[a] (2017) [22]	Metformin + empagliflozin 25 mg	Linagliptin 5 mg	24	110	56.6	47.3	30.8	7.8	61.9	152.1
		Placebo		110	56.1	57.3	32.0	7.9	62.6	155.4

Data are means (continuous variables) or percentages (dichotomous variables) unless otherwise indicated. BMI: body mass index; FPG: fasting plasma glucose; HbA_{1c}: haemoglobin A_{1c}; NA: not available.

[a] Tinahones et al. [22] comprised two separate trials of linagliptin 5 mg/empagliflozin 10 mg or placebo/empagliflozin 10 mg plus metformin (Tinahones [a]) or linagliptin 5 mg/empagliflozin 25 mg or placebo/empagliflozin 25 mg plus metformin (Tinahones [b])

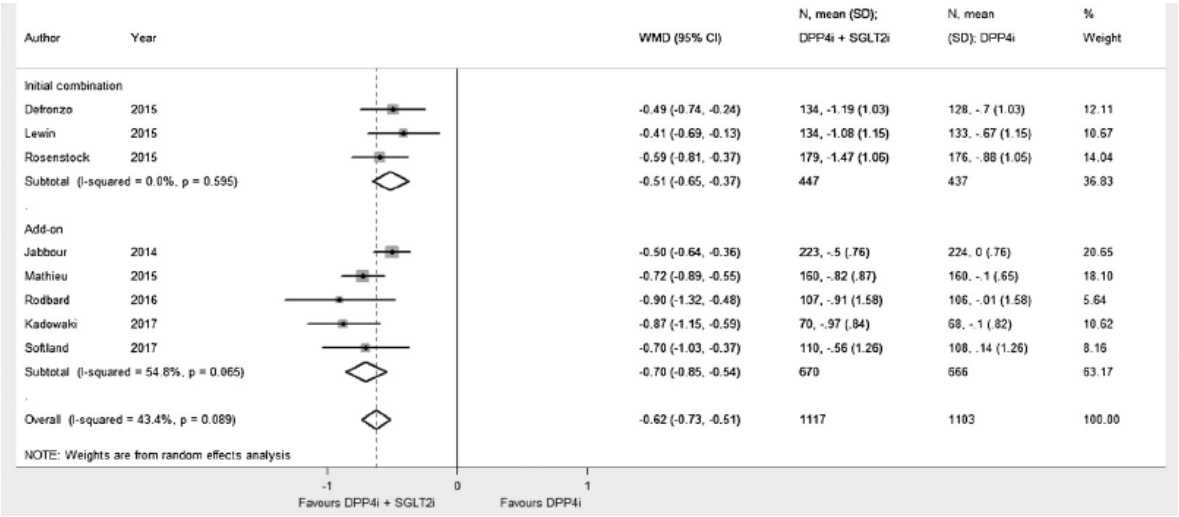
[b] 6 weeks after starting canagliflozin 100 mg, the dose was increased to 300 mg (or from placebo to matching placebo) if all of the following criteria were met: baseline estimated glomerular filtration rate ≥ 70 mL/min/1.73 m^2; fasting self-monitored blood glucose ≥ 5.6 mmol/L (≥ 100 mg/dL); no volume-depletion-related adverse events within 2 weeks of dose increase.

Qualität der Studien:

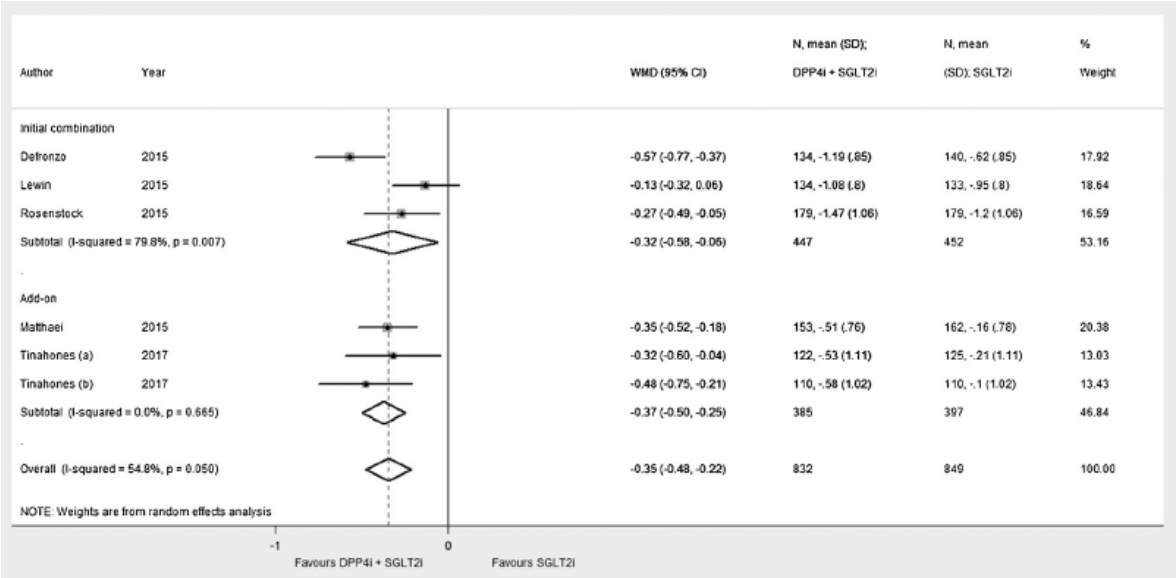
- funnel plots and Egger's regression test (HbA1c), no obvious asymmetrical distribution or small-study effect was detected

Studienergebnisse:

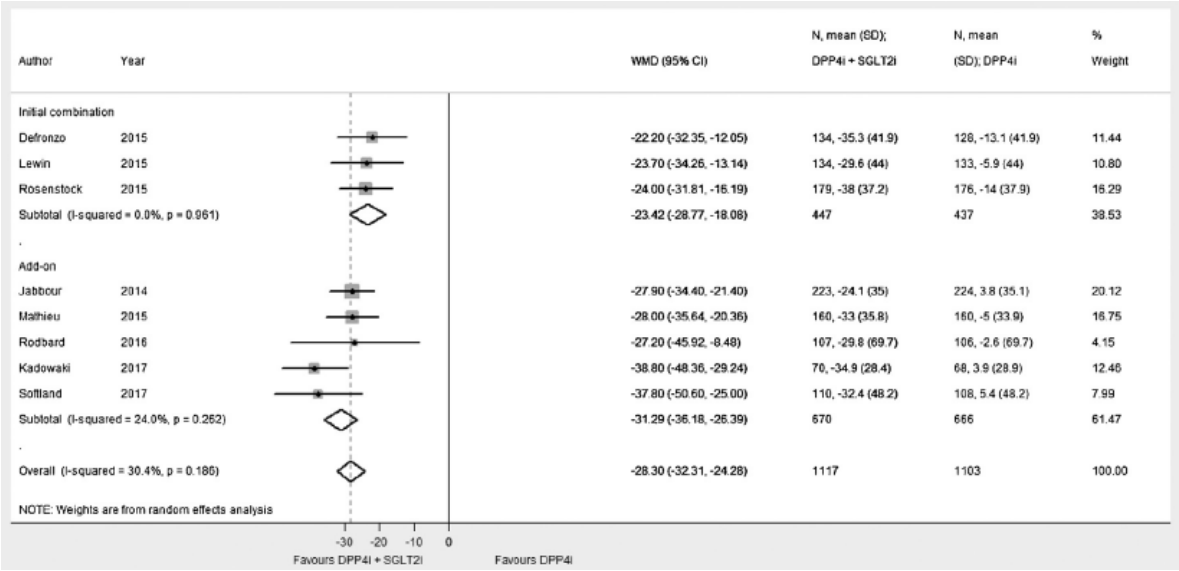
- HbA1c reduction
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i:



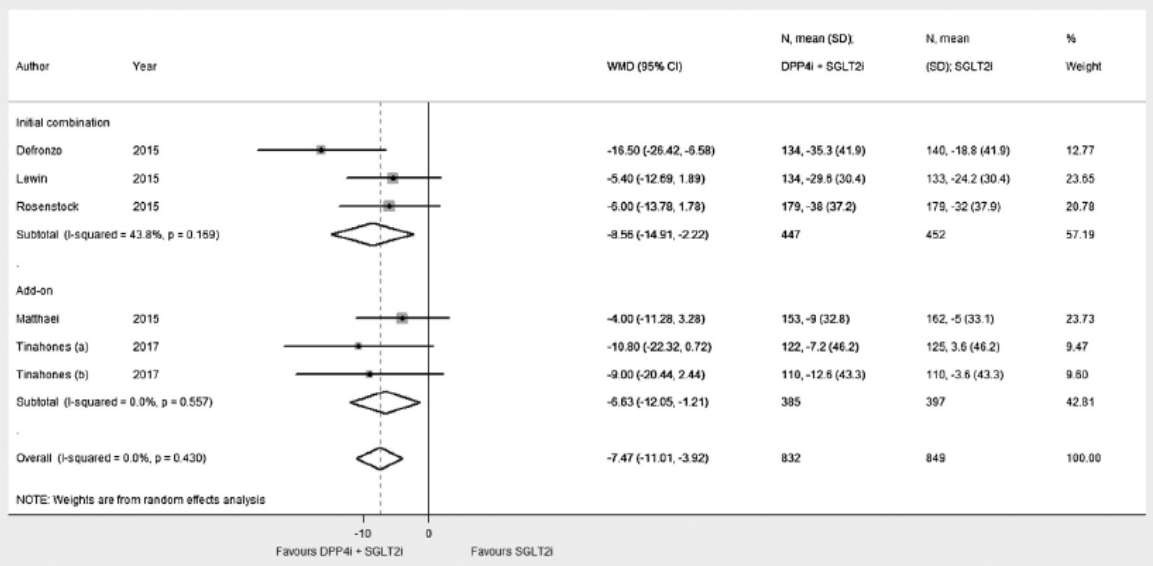
- SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i:



- Changes in FPG
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i:



  - SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i:



- proportion of participants attaining the HbA1c target of < 7.0%
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: RR: 2.03, 95% CI: 1.73–2.39; P < 0.001
  - SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i: RR: 1.74, 95% CI: 1.46–2.08; P < 0.001
  - The difference was significant regardless of the manner of combination
- Change of body weight from baseline
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: WMD: -1.75 kg, 95% CI: -2.02 to -1.49 kg; P < 0.001
  - SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i: WMD: 0.29 kg, 95% CI: -0.14 to 0.71 kg; P = 0.191
  - No significant differences observed vs. SGLT2i; result similar regardless of combination
- Change of SBP from Baseline
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: WMD: -2.50 mmHg, 95% CI: -3.77 to -1.24 mmHg; P < 0.001
  - SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i: not significant
- Hypoglycaemia: risk of hypoglycaemia was low and similar between treatment groups
- genital infections
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: higher risk (RR: 2.94, 95% CI: 1.23 to 7.00; P = 0.015)
  - SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i: lower risk (RR: 0.42, 95% CI: 0.18 to 0.99; P = 0.046)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combined therapy with SGLT2i/DPP4i is effective and safe. However, interestingly, a marked additional glucose-lowering effect is evident when SGLT2i is combined with or added to DPP4i, but not vice versa. In addition, baseline HbA1c levels significantly influence the glucose-lowering effects of SGLT2i in combination with DPP4i and, thus, further studies are needed to elucidate the underlying mechanism of this effect.

Kommentare zum Review

- *Li D et al., 2018 [42] führten eine Meta-Analyse mit einer fast identischen Fragestellung durch. Obwohl dieser Review 3 zusätzliche Studien einschloss (jeweils asiatische Patienten und SGLT2i in unterschiedlichen Dosierungen) war die Schlussfolgerung vergleichbar:*

- *„In conclusion, compared with monotherapy, SGLT2 inhibitor/ DPP-4 inhibitor combination therapy was efficacious in treatment naïve patients or metformin-treated patients. However, this combination therapy might be associated with a higher risk of genital infections and increased levels of TC, HDL-C and LDL-C than those associated with a DPP-4 inhibitor. Low doses of an SGLT2 inhibitor might be prioritised when combination therapy is required.“*
- *Min SH et al., 2018 [50] führten ebenfalls einen SR inklusive Metaanalyse zur Kombinationstherapie von SGLT2i/DPP4i durch, jedoch nur im Vergleich zu DPP4i. Die 7 eingeschlossenen RCTs waren mit einer Ausnahme (Insuline und weitere OADs waren als Begleittherapie erlaubt) ebenfalls in der Metaanalyse von Cho YK et al., 2018 [7] enthalten. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen waren vergleichbar:*
- *„In conclusion, the SGLT2 inhibitor and DPP4 inhibitor combination therapy improves glycemic control and reduces body weight without increasing the risk of hypoglycemia and UTI in patients with inadequately controlled type 2 diabetes.“*

Wang K et al., 2018 [62].

SGLT-2 Inhibitors and DPP-4 Inhibitors as Second-Line Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Fragestellung

To directly compare the efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors to those of DPP-4 inhibitors and provide a basis for the selection of second-line drugs in patients with T2DM.

Methodik

Population:

- Patientes with T2DM

Intervention:

- SGLT-2 inhibitors, mono or combined with other drugs

Komparator:

- DPP-4 inhibitors, mono or combined with other drugs

Endpunkte:

- HbA1c, fasting plasma glucose (FPG) levels, body weight, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C), LDL-cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG) and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- To July 2018 in PubMed, MEDLINE, the Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, CNKI, and Biomedical database

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool
- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

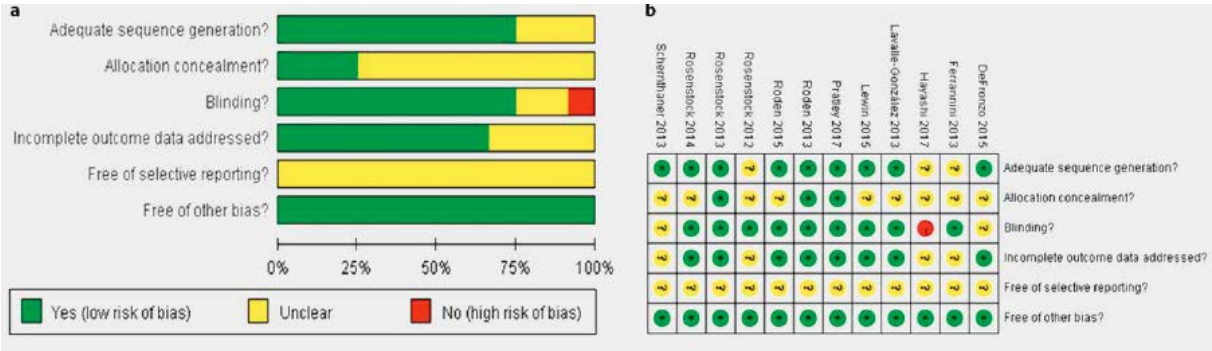
- 12 RCTs including 4342 patients

Charakteristika der Population:

- Background therapy
  - metformin (6 RCTs); None (3 RCTs); metformin + SU (1 RCT); SU, Metformin or α-Glucosidase inhibitor (1 RCT); glimepiride or insulin glargine (1 RCT)
- no significant differences in baseline characteristics

Qualität der Studien:

- Risk of bias of the included studies was low to unclear.



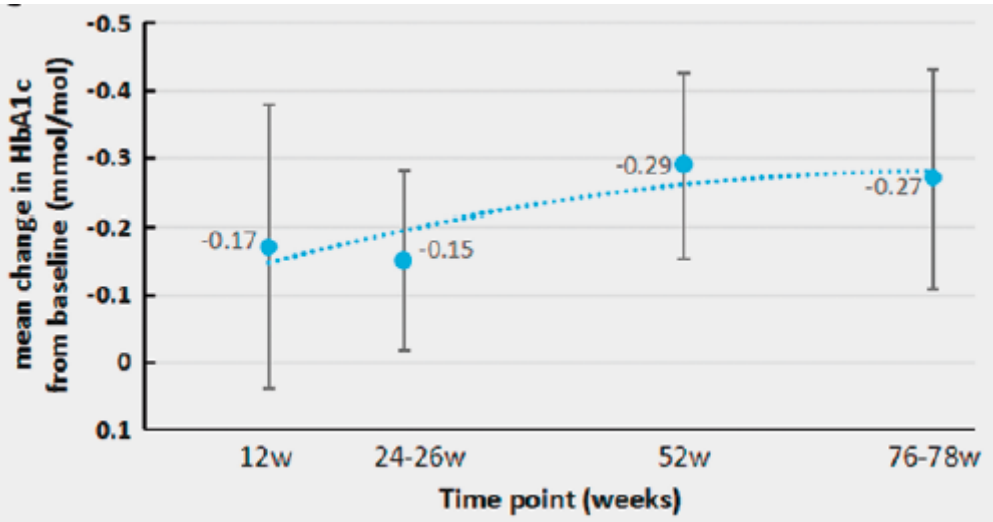
Studienergebnisse:

- The following talble showes the study results. Significant outcomes are highlighted yellow. Outcomes at different timepoints from one study are pooled together (eg. Week 26 and 52)

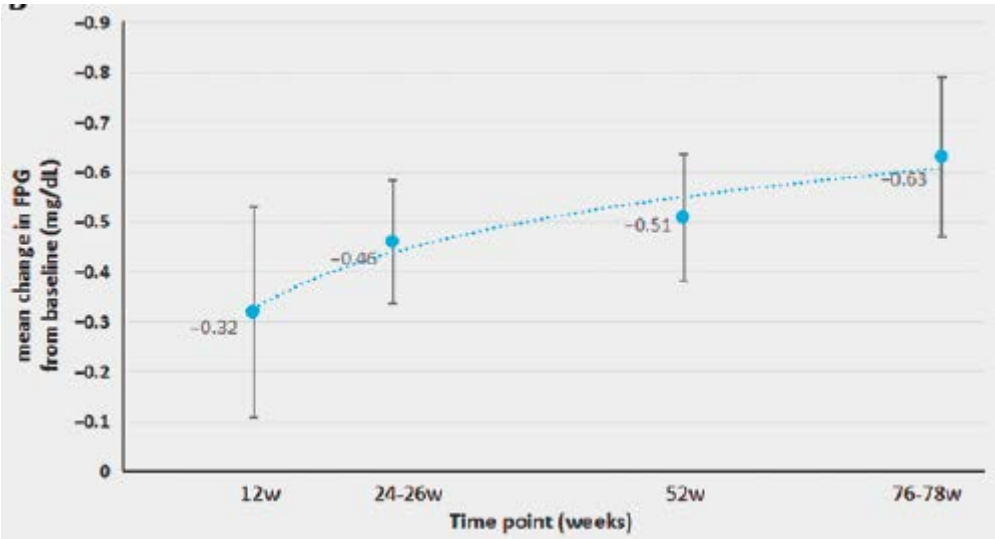
Outcomes	No. of participants (Studies)	Relative effect (95 % CI)	Quality of the evidence
HbA1c	4261(12)	SMD −0.22 (−0.30 to −0.14)	MODERATE[abg]
FPG	4261(12)	SMD −0.48 (−0.56 to −0.41)	MODERATE[abg]
Body weight	4269(12)	SMD −0.72 (−0.81 to −0.63)	LOW[abcg]
Systolic blood pressure	3796(10)	SMD −0.30 (−0.35 to −0.25)	MODERATE[acg]
Diastolic blood pressure	3301(9)	SMD −0.26 (−0.33 to −0.20)	LOW[ac]
Total cholesterol	1997(6)	SMD 0.12 (0.03 to 0.21)	LOW[ac]
HDL-cholesterol	2677(7)	SMD 0.48 (0.39 to 0.57)	LOW[abcg]
LDL-cholesterol	2671(7)	SMD 0.13 (0.05 to 0.20)	VERY LOW[acd]
Triglycerides	1961(6)	SMD 0.03 (−0.06 to 0.12)	VERY LOW[acd]
ADR	4260(11)	OR 1.01 (0.95 to 1.07)	LOW[acdg]
Urinary tract infection	4260(11)	OR 0.96 (0.77 to 1.21)	LOW[acdg]
Genital infection	3722(9)	OR 4.49 (2.96 to 6.83)	MODERATE[acefg]
Hypoglycaemia	2234(7)	OR 0.77 (0.40 to 1.46)	VERY LOW[acd]
Headache	938(5)	OR 0.64 (0.35 to 1.15)	VERY LOW[acd]
Pollakiuria	1758(4)	OR 2.24 (1.05 to 4.79)	MODERATE[acefg]
Nasopharyngitis	1430(4)	OR 0.75 (0.52 to 1.08)	VERY LOW[acd]
Back pain	1125(4)	OR 0.60 (0.34 to 1.05)	MODERATE[acg]
Hypertension	855(3)	OR 0.28 (0.12 to 0.66)	MODERATE[acg]
Hyperglycaemia	1572(5)	OR 0.43 (0.28 to 0.67)	LOW[ac]
Diarrhoea	843(3)	OR 1.17 (0.52 to 2.66)	VERY LOW[acde]
Upper respiratory tract infection	984(3)	OR 0.96 (0.61 to 1.52)	VERY LOW[bcd]
Event consistent with volume depletion	984(3)	OR 0.55 (0.16 to 1.86)	LOW[cd]

[a]Limitations in study design or execution (risk of bias), [b]Inconsistency in results, [c]Indirectness of evidence, [d]Imprecision of results, [e]Publication bias, [f]Magnitude of the effect, [g]Dose-response gradient.

- changes in HbA1c between SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors by week



- changes in FPG between SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors by week



- Sensitivity analysis showed no differences

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this meta-analysis of 12 randomized controlled trials directly comparing the efficacy and safety between SGLT-2 and DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors were found to be superior to DPP-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. The results indicate that these two novel second-line antidiabetic agents both have advantages and disadvantages and thus should be chosen with caution to best suit each individual patient, especially as an add-on therapy after the failure of metformin or another anti-diabetic drug.

Kommentare zum Review

- *Es ist zu beachten, dass die Ergebnisse der Studien zu verschiedenen Zeitpunkten (z.B. Woche 24 und 52) miteinander gepoolt wurden, sodass Studien mit drei Erhebungszeitpunkten dreifach in die Metaanalyse eingeflossen sind. Mögliche Verzerrungen hierdurch können nicht ausgeschlossen werden. Ausgenommen sind die Endpunkte HbA1c und FPG, für die auch separate Schätzer berechnet wurden.*
- *Weiterhin ist die heterogene Vor- bzw. Hintergrundtherapie zu beachten wobei diese in 6 Studien aus Metformin bestand. Diese Studien wurden auch von einem weiteren SR von Mishriky BM et al., 2018 [53] (insgesamt 7 Studien), der SGLT-2 Inhibitoren mit DPP-4 Inhibitoren als add-on Therapie zu Metformin verglich, eingeschlossen. Auch hier zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, mit signifikant niedrigeren HbA1c Werte und reduziertem Körpergewicht, bei vermehrten Genitalinfektionen bei SGLT-2 Inhibitoren.*

Monami M et al., 2017 [54]; Bethel MA et al., 2018 [3]

Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The aim of the present metaanalysis is to collect and synthetize all available evidence on the effect of GLP-1 receptor agonists on cardiovascular events and mortality.

Methodik

Population:

- patients with type 2 diabetes

Intervention:

- GLP-1 receptor agonist

Komparator:

- placebo or any other non-GLP-1RA, provided that concurrent treatment was the same for all treatment arms

Endpunkte:

- all-cause and cardiovascular mortality, overall (fatal plus nonfatal) myocardial infarction, stroke, and heart failure (HF).
  - For the latter outcome, hospitalization for HF was considered whenever available; when that information was not reported, heart failure reported as serious treatment-emergent adverse event was considered.

Recherche/Suchzeitraum:

- to September 15th. 2016 in Medline/Embase and clinicaltrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 113 trials with 33,167 and 26,683 patients in GLP-1 receptor agonist and comparator arms

Charakteristika der Population:

- RCTs with a duration of treatment of at least 12 weeks

Qualität der Studien:

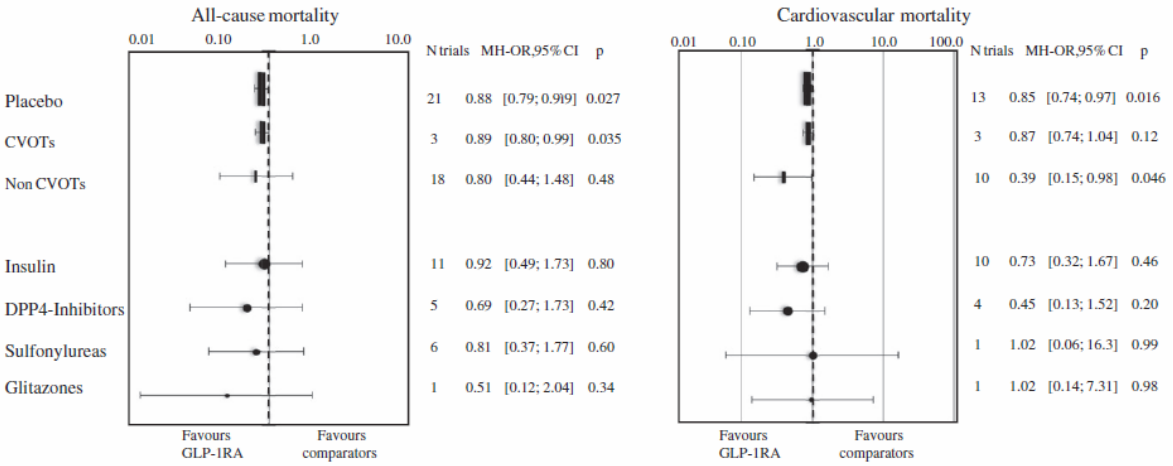
- The quality of trials (all with intention-to-treat analysis) was generally good

Studienergebnisse:

- All-cause mortality: available 32 trials, enrolling 20,280 and 16,939 patients
  - significantly lower than in comparators (MH-OR [95% CI] 0.88 [0.79–0.97]. p = 0.015
  - When trials with different molecules were analysed separately, the difference in mortality versus comparators was significant only with dulaglutide and liraglutide
  - different comparators: significant reduction of all-cause mortality only in placebo-controlled trials, driven by the cardiovascular outcome studies (Figure 1)
  - When trials with a duration of treatment ≥52 weeks (n=20) were analysed separately, MH-OR was 0.88[0.79–0.98], p=0.023
- Cardiovascular mortality: available in 25 trials, enrolling 16,656 and 15,175 patients
  - significantly reduced by GLP-1RA (MH-OR [95% CI] 0.84 [0.74–0.96]. p=0.009

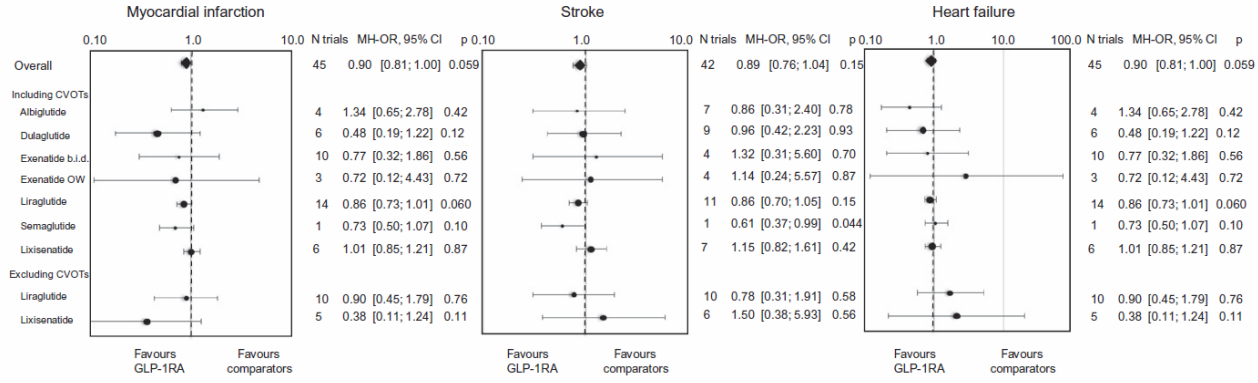
- In separate analyses for different GLP-1RA, none of them reached a statistically significant effect;
- Differences from any class of active comparators did not reach statistical significance, but the difference was significant in placebo-controlled trials (Figure 2)
- When trials with a duration of treatment ≥52 weeks (n=14) were analysed separately, MH-OR was 0.85[0.74–0.97], p = 0.017

Fig. 1. MH-OR with 95% CI for all-cause and cardiovascular mortality for GLP-1 receptor agonists versus placebo or other active comparators.



- Myocardial infarction: 48 RCTs with at least one event (22,990 and 19,412 patients)
  - effect of GLP-1RA reached a marginal statistical significance (MH-OR 0.90 [0.80–1.00], p = 0.050
  - No significant effect in different GLP-1RA and different controls (Figure 2)
  - trials with a duration of treatment ≥52 weeks: not significant

Fig. 2. MH-OR with 95% CI for acute myocardial infarction, stroke, and heart failure with different molecules, considering all RCTs with and without cardiovascular endpoints.



- Stroke: No significant differences (Figure 2)
- Heart failure: No significant differences (Figure 2)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, the agents of this class appear to reduce all-cause and cardiovascular mortality, and the incidence of myocardial infarction at mid-termfollowup. Available data suggest differences

acrossmolecules of the class, but they are insufficient to verifywhether those differences are due to kinetics or other features of individual drugs. The possibility that patientswith a higher degree of obesity have greater cardiovascular benefits with GLP-1 receptor agonists deserves further investigation.

Kommentare zum Review

- *it should be considered that the majority of events was observed in cardiovascular outcome trials, in which a large proportion of the patients enrolled was already treated with other drugs for cardiovascular protection, such as statins, antiplatelet agents, beta blockers, and ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers. the protective effect of GLP-1 receptor agonists appears to be additive to that of current cardiovascular treatments*
- *In einer weiteren Meta-Analyse zur kardivaskulären Effektivität von Lixisenatid, Liraglutid, Semaglutide und Exenatide untersuchten Bethel MA et al., [3] eine vergleichbare Fragestellung. Insbesondere aufgrund des Einschlusskriteriums „kardiovaskulärer Endpunkt" als Teil des primären Endpunktes wurden jedoch nur 4 RCTs mit 33.457 Teilnehmern in diese Meta-Analyse eingeschlossen, wovon 3 ebenfalls wesentlicher Teil der Untersuchung von Monami M et al., 2017 [54] waren. Die Diskrepanz der einen Studie (n=14.752) erklärt sich durch Abschluss der Recherche vor Publikation der Studie. Trotz leicht des unterschiedlichen Studienpools zeigten auch in dieser Meta-Analyse GLP-1RA eine Risikoreduktion bei der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität, sowie bei dem zusammengesetzten Endpunkt MACE bei nicht signifikanten UE (Hypoglykämien, Pankreatitis, Pankreaskarzinom oder Schilddrüsenkarzinom) im Vergleich zu Placebo. Die Publikation wurde von einem Pharmaunternehmen finanziert.*

Mishriky BM et al., 2018 [51].

Comparng once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to compare once-weekly semaglutide to incretin-based therapies – defined as either dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) or other glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP- 1RA) – in patients with type 2 diabetes.

Methodik

Population:

- Patients with type 2 diabetes

Intervention:

- once-weekly subcutaneous semaglutide

Komparator:

- incretin-based therapy (i.e., any other DPP-4i or GLP-1RA)

Endpunkte:

- primary: change in HbA1c

- Secondary: change in body weight, change in FPG, change in blood pressure, number of patients achieving goal haemoglobin A1c < 7.0% and ≤ 6.5%, number of patients achieving goal haemoglobin A1c < 7.0% without hypoglycaemia or weight gain, numbers of patients with body weight loss ≥ 5% and ≥10%, number of patients requiring rescue medications, and incidence of side effects.

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to March 14th, 2018 in MEDLINE the Cochrane Central Register of Controlled trials, EMBASE, Web of Science and CINAHL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias and the 7-point modified Oxford Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five trials with 3769 patients
  - 3 vs another GLP-1RA
  - 2 vs DPP-4i (Sitagliptin)

Charakteristika der Population:

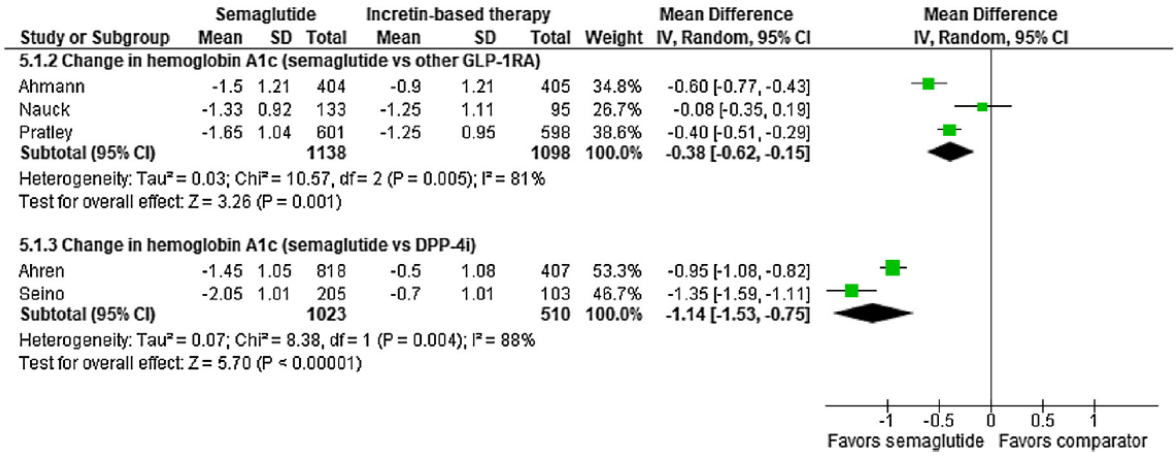
- Three trials investigated semaglutide as add-on therapy, one as added to either diet/exercise or metformin, and one as monotherapy.
- The primary outcome for four trials was the change in haemoglobin A1c over time, and one was the treatment-emergent adverse events.

Qualität der Studien:

- Just mentioned in the supplement online

Studienergebnisse:

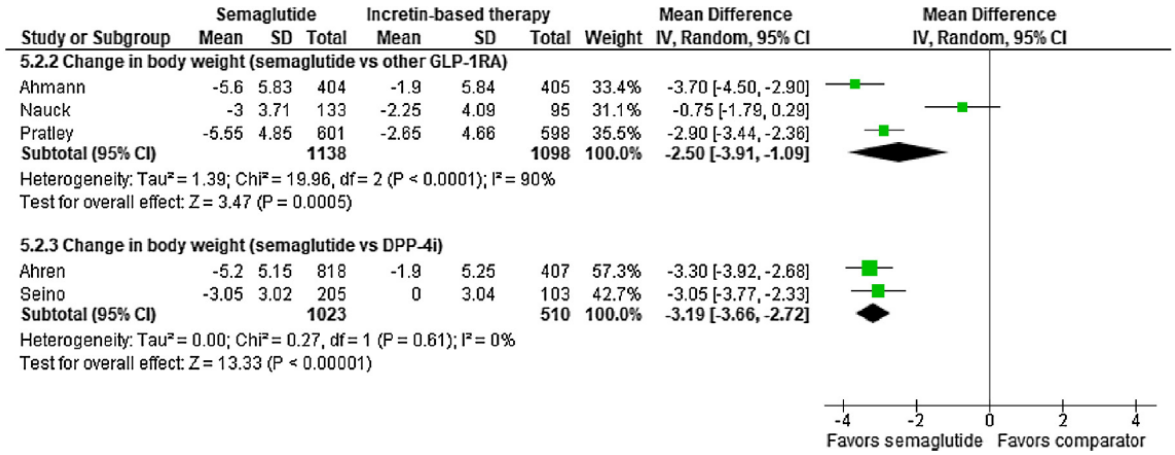
- Change in HbA1c



- HbA1c < 7.0%, ≤ 6.5% and composite outcome:
  - GLP-1RA: Pooled results favoured semaglutide [RR (95% CI) = 1.33 (1.06, 1.68), I2 = 88%, 1.52 (1.09, 2.12), I2 = 87% and 1.63 (1.10, 2.43), I2 = 93%, respectively]

- DPP-4i: pooled favoured semaglutide [RR (95% CI) = 2.22 (1.77, 2.77), I2 = 58%, 3.70 (2.14, 6.39), I2 = 80%, and 3.17 (1.94, 5.19), I2 = 80%, respectively]

- Change in body weight



- Patients with body weight loss ≥ 5% and ≥10%: significantly higher vs both comparators

- Adverse effects:
  - GLP-1RA Semaglutide-treated patients had a significantly higher incidence of adverse effects leading to discontinuation of study drug, nausea, and vomiting
  - DPP-4i Semaglutide-treated patients had a significantly higher incidence of adverse effects leading to discontinuation of study drug, vomiting, and diarrhoea

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present systematic review and meta-analysis suggests that once-weekly semaglutideproduces greaterreductions in haemoglobin A1c, weight, and blood pressure when compared to other GLP-1RA or DPP-4i while requiring less need for rescue medications. In addition, the number of patients achieving glycaemic goals was higher in semaglutide-treated patients compared to either other GLP-1RAor DPP-4i.Furthermore, the number of patients achieving weight loss was higher in semaglutide-treated patients compared to other GLP-1RA or DPP-4i. However, while semaglutide seems more potent compared to other incretin-based therapies, it was associated with an increased risk for nausea, vomiting, diarrhoea and adverse effects leading to discontin- uation of the medication.

Kommentare zum Review

Signifikante Heterogenität zwischen den Studien, da verschiedene GLP-1RA Komperatoren gepoolt wurden und sowohl Monotherapien als auch add-on einbezogen wurden.

Qian D et al. 2018 [57].

Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis

Fragestellung

This study aimed to investigate the efficacy and safety of dual therapy comprising sulfonylurea (SU) plus antidiabetic drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methodik

Population:

- patients with T2DM and inadequate glycemic control with sulfonylurea monotherapy

Intervention/Komparator

- drugs in the SGLT-2i, DPP-4i, GLP-1RA, TZD, AGI, metformin, and insulin classes

Endpunkte:

- (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), body weight, hypoglycemia, serious adverse events (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (from January 1, 1946 to December 28, 2017), Embase (from January 1, 1974 to December 28, 2017), and Cochrane library databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 RCTs with 10,032 patients

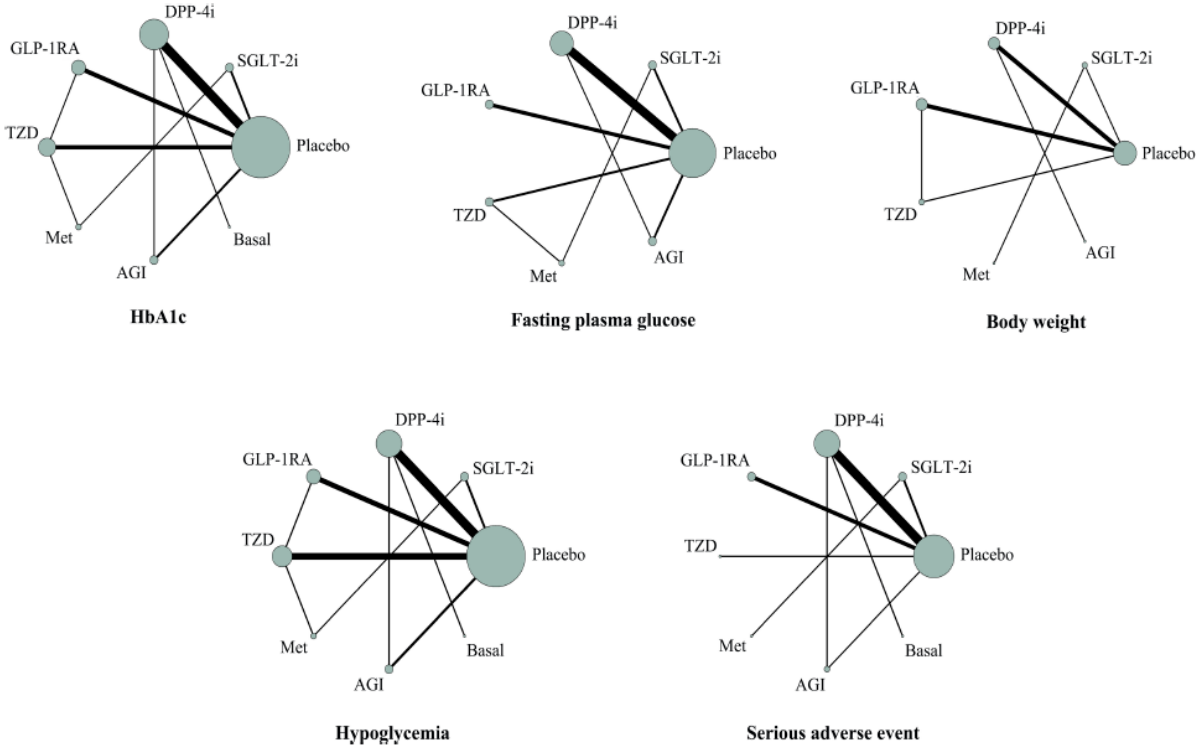


Fig 2. Network maps for efficacy and safety outcomes. Note: Connecting lines represent direct comparisons between the pairs of treatments, and the line widths represent the numbers of trials. The node sizes represent the overall sample sizes of the interventions. HbA1c, glycated hemoglobin; FPG, fasting plasma glucose; SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; TZD, thiazolidinedione; Met, metformin; AGI, α-glucosidase inhibitor; Basal, basal (long-acting) insulin.

Charakteristika der Population:

- The baseline characteristics of participants in these studies were deemed sufficiently similar in terms of age, sex, HbA1c, body weight, and body mass index (BMI) to permit network comparison.

Qualität der Studien:

All studies were randomized and double blinded, and the risks of bias for random sequence generation, concealment of treatment allocation, and blinding of participants and personnel were low or unclear. Three studies had a high risk of reporting bias, of which 1 presented a high risk of detection bias. One study had incomplete outcome data.

Studienergebnisse:

- Hypoglycemia: The analysis included data from 23 RCTs including 9486 participants
  - Excluding placebo, AGI and SGLT-2i most strongly reduced the risk of hypoglycemia, with SUCRA values of 79% and 71.7%, respectively. The lowest SUCRA value was calculated for GLP-1RA (5.2%)

Table 2. Effect of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes.

Hypoglycemia (OR, 95% CI)							
PLA	1.35 (0.81, 2.25)	**1.51 (1.05, 2.15)**	**4.75 (2.61, 8.62)**	**2.04 (1.25, 3.33)**	**2.76 (1.55, 4.92)**	1.16 (0.55, 2.44)	**3.61 (1.48, 8.77)**
0.74 (0.44, 1.24)	**SGLT-2i**	1.12 (0.60, 2.08)	**3.52 (1.65, 7.54)**	1.52 (0.78, 2.93)	**2.05 (1.05, 4.02)**	0.86 (0.35, 2.10)	2.68 (0.96, 7.45)
0.66 (0.46, 0.95)	0.89 (0.48, 1.66)	**DPP-4i**	**3.15 (1.63, 6.11)**	1.36 (0.78, 2.36)	1.83 (0.95, 3.54)	0.77 (0.35, 1.68)	2.40 (1.06, 5.40)
0.21 (0.12, 0.38)	**0.28 (0.13, 0.61)**	**0.32 (0.16, 0.62)**	**GLP-1RA**	**0.43 (0.25, 0.74)**	0.58 (0.29, 1.18)	**0.24 (0.10, 0.59)**	0.76 (0.27, 2.17)
0.49 (0.30, 0.80)	0.66 (0.34, 1.28)	0.74 (0.42, 1.29)	**2.33 (1.35, 4.01)**	**TZD**	1.35 (0.81, 2.25)	0.57 (0.26, 1.24)	1.77 (0.66, 4.73)
0.36 (0.20, 0.65)	**0.49 (0.25, 0.96)**	0.55 (0.28, 1.05)	1.72 (0.84, 3.50)	0.74 (0.45, 1.23)	**Met**	0.42 (0.17, 1.03)	1.31 (0.46, 3.72)
0.86 (0.41, 1.83)	1.16 (0.48, 2.85)	1.30 (0.60, 2.84)	**4.10 (1.70, 9.88)**	1.77 (0.81, 3.86)	2.39 (0.98, 5.84)	**AGI**	**3.12 (1.01, 9.63)**
0.28 (0.11, 0.67)	0.37 (0.13, 1.04)	0.42 (0.19, 0.94)	1.32 (0.46, 3.75)	0.57 (0.21, 1.52)	0.77 (0.27, 2.18)	**0.32 (0.10, 0.99)**	**Basal**

- HbA1c: available from 8930 patients in 23 RCTs
  - Notably, GLP-1RA and basal insulin yielded the greatest reductions in HbA1c, with SUCRA values of 94% and 75%, respectively

HbA1c, % (MD, 95% CI)							
PLA	**-0.65 (-0.96, -0.35)**	**-0.67 (-0.83, -0.51)**	**-1.12 (-1.36, -0.89)**	**-0.85 (-1.07, -0.63)**	**-0.82 (-1.20, -0.44)**	**-0.59 (-0.89, -0.29)**	**-0.97 (-1.48, -0.46)**
0.65 (0.35, 0.96)	**SGLT-2i**	-0.02 (-0.36, 0.32)	**-0.47 (-0.85, -0.09)**	-0.19 (-0.54, 0.15)	-0.17 (-0.53, 0.19)	0.06 (-0.36, 0.49)	-0.32 (-0.91, 0.27)
0.67 (0.51, 0.83)	0.02 (-0.32, 0.36)	**DPP-4i**	**-0.45 (-0.73, -0.16)**	-0.17 (-0.45, 0.10)	-0.15 (-0.56, 0.26)	0.08 (-0.23, 0.39)	-0.30 (-0.78, 0.18)
1.12 (0.89, 1.36)	**0.47 (0.09, 0.85)**	**0.45 (0.16, 0.73)**	**GLP-1RA**	0.27 (-0.02, 0.56)	0.30 (-0.13, 0.73)	**0.53 (0.15, 0.91)**	0.15 (-0.41, 0.71)
0.85 (0.63, 1.07)	0.19 (-0.15, 0.54)	0.17 (-0.10, 0.45)	-0.27 (-0.56, 0.02)	**TZD**	0.02 (-0.34, 0.39)	0.26 (-0.12, 0.63)	-0.13 (-0.68, 0.43)
0.82 (0.44, 1.20)	0.17 (-0.19, 0.53)	0.15 (-0.26, 0.56)	-0.30 (-0.73, 0.13)	-0.02 (-0.39, 0.34)	**Met**	0.23 (-0.25, 0.72)	-0.15 (-0.79, 0.49)
0.59 (0.29, 0.89)	-0.06 (-0.49, 0.36)	-0.08 (-0.39, 0.23)	**-0.53 (-0.91, -0.15)**	-0.26 (-0.63, 0.12)	-0.23 (-0.72, 0.25)	**AGI**	-0.39 (-0.97, 0.18)
0.97 (0.46, 1.48)	0.32 (-0.27, 0.91)	0.30 (-0.18, 0.78)	-0.15 (-0.71, 0.41)	0.13 (-0.43, 0.68)	0.15 (-0.49, 0.79)	0.38 (-0.19, 0.96)	**Basal**

- Body weight: available for 4516 participants in 11 RCTs
  - SGLT-2i and GLP-1RA yielded the greatest reductions in body weight, with respective SUCRA values of 95.7% and 81.8%

Body weight, kg (MD, 95% CI)							
PLA	-1.00 (-1.73, -0.27)	1.00 (0.90, 1.11)	-0.56 (-1.10, -0.02)	1.91 (0.92, 2.91)	1.45 (0.47, 2.43)	-0.30 (-0.98, 0.39)	-
1.00 (0.27, 1.73)	SGLT-2i	2.00 (1.27, 2.74)	0.44 (-0.47, 1.35)	2.91 (1.68, 4.15)	2.45 (1.80, 3.10)	0.70 (-0.30, 1.71)	-
-1.00 (-1.11, -0.90)	-2.00 (-2.74, -1.27)	DPP-4i	-1.56 (-2.11, -1.02)	0.91 (-0.09, 1.91)	0.45 (-0.54, 1.43)	-1.30 (-1.98, -0.62)	-
0.56 (0.02, 1.10)	-0.44 (-1.35, 0.47)	1.56 (1.02, 2.11)	GLP-1RA	2.47 (1.61, 3.34)	2.01 (0.89, 3.12)	0.26 (-0.61, 1.14)	-
-1.91 (-2.91, -0.92)	-2.91 (-4.15, -1.68)	-0.91 (-1.91, 0.09)	-2.47 (-3.34, -1.61)	TZD	-0.46 (-1.86, 0.93)	-2.21 (-3.42, -1.00)	-
-1.45 (-2.43, -0.47)	-2.45 (-3.10, -1.80)	-0.45 (-1.43, 0.54)	-2.01 (-3.12, -0.89)	0.46 (-0.93, 1.86)	Met	-1.75 (-2.94, -0.55)	-
0.30 (-0.39, 0.98)	-0.70 (-1.71, 0.30)	1.30 (0.62, 1.98)	-0.26 (-1.14, 0.61)	2.21 (1.00, 3.42)	1.75 (0.55, 2.94)	AGI	-

- Serious adverse events: SAE data were available for 6335 participants in 17 RCTs. The NMA indicated no significant differences in the ORs of SAE for any agent when added to SU. Excluding placebo basal insulin and AGI received the highest (76.8%) and lowest (36.2%) SUCRA values, respectively

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, all classes of antidiabetic drugs improved glucose control when added to SU. However, SGLT-2i exhibited superior effects in terms of weight loss and did not increase the risk of hypoglycemia, suggesting that it might be the best option. Clinicians should particularly consider the risk of hypoglycemia when selecting antidiabetic drugs for administration together with SU.

Castellana M et al., 2018 [6].

GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conducted a systematic review and meta-analysis to compare the effects of GLP-1RA/insulin combinations versus BP/BB.

Methodik

Population:

- patients with type 2 diabetes

Intervention:

- short-acting GLP-1RA added to basal insulin (1)
- long-acting GLP-1RA added to basal insulin (2)
- long-acting GLP-1RA added to prandial insulin (3)
- fixed-ratio combinations of GLP-1RA and basal insulin (4)

Komparator:

- basal-plus (BP) or basal-bolus (BB) insulin

Endpunkte:

- Primary: HbA1c change

- Secondary: body weight change, total daily insulin dose, incidence of hypoglycaemic events discontinued patients due to lack of efficacy

Recherche/Suchzeitraum:

- on 15 July 2018 in PubMed, Scopus, CENTRAL, and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 trials with 5308 adult patients
  - 3 studies exenatide, 3 lixisenatide, 2 albiglutide, 2 dulaglutide, 2 liraglutide, and 1 IDegLira
  - 3 studies 3 armed

Charakteristika der Population:

- type 2 diabetes mellitus, with HbA1c of 6% to 11%
- Prescreening therapy: 96% of basal insulin, 27% on prandial insulin, 82% on metformin

Qualität der Studien:

- Random sequence generation and allocation concealment adequate in 8 trials; 4 not reported
- risk of performance and detection bias: high risk, all 13 trials were open label
- Discontiuation rate between 0-30%; significant betweens arms in 2 studies
- No selective reporting bias
- Industry sponsored: 9 trials

Studienergebnisse:

- Subgroups: Interventions 1-4
- Change in HbA1c (Baseline to last available follow-up): not significant I2 = 52%
  - Subgroup long-acting GLP-1RA added to prandial insulin: -0.16%; 95% CI, -0.29 to -0.04; p=0.01
- body weight change: reduction with GLP-1RA -3.72 kg; CI, -4.49 to -2.95; p<0.001; I2 =89%
  - consistent in all subgroups
  - high heterogeneity in all analysis (total and subgroup)
- total daily insulin dose: GLP-1RA added to insulin was associated with a reduction -30.3 IU/day; 95% CI, -41.2 to -19.3; p<0.001; I2 = 94%
  - consistent in all subgroups
  - high heterogeneity in all analysis
- hypoglycaemic events: GLP-1RA added to insulin showed to be superior to BP/BB insulin (RR = 0.46; 95% CI, 0.38-0.55; p< 0.001; I2 = 99%)

- consistent in all subgroups
- high heterogeneity in all analysis

- discontinuation due to lack of efficacy: no difference

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with type 2 diabetes mellitus, a combination therapy with GLP-1RA and insulin proved to be as effective as BP/BB insulin on HbA1c, while leading to a significant weight loss, reduced risk of hypoglycaemia, and use of less insulin dose. Since the addition of GLP-1RA could exert the same glucose-lowering effects of up to 60 IU/day of insulin, a significant number of patients on BP/BB could be potentially shifted to GLP-1RA/insulin regimens.

Kommentare zum Review

Es ist zu beachten, dass alle Studien open-label waren. Zudem bestand eine starke Heterogenität. Die Autoren führen dazu aus: This could be due to (1) characteristics of GLP-1RA in each subgroup (ie, exenatide versus lixisenatide), (2) trial design, and (3) patients characteristics other than the extracted ones. HbA1c at baseline was between 6% and 11%,

---

Maiorino MI, et al. 2018 [46].

Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

What is the effect of GLP-1RA and insulin combination, as compared with insulin intensification, on glycaemic control in type 2 diabetes?

Methodik

Population:

- Patients with T2DM

Intervention:

- free or fixed combo basal insulin and GLP-1

Komparator:

- up-titration of basal insulin

Endpunkte:

- decrease of HbA1c; secondary endpoints: proportion of patients at the HbA1c target <7% (53 mmol/ mol), the incidence of hypoglycaemic events, and change in body weight

Recherche/Suchzeitraum:

- 23.February 2018 in PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk-of-Bias tool
- Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs with 6176 patients

Charakteristika der Population:

- Heterogene Hintergrundtherapie:
  - 6x Metformin, 2x Metformin x Glitazon, 2x Metfomin ± SU/Glinide, 1x Metformin ± OAD
  - Insulin: 3x None, 8x Basal Insulin at different UI/daily

Qualität der Studien:

- Cochrane risk of bias tool: three common biases blinding of participants (5x high), blinding of outcome assessment (2x high and 4x unclear), and allocation concealment (all unclear)
- median score of methodologic quality: 4.0; 6 studies had a score ≥4, indicating high quality

Studienergebnisse:

Parameter	Comparisons (n)	Intervention/control (n)	Estimate (95% CI)	*P* value	I^2	*P* value Q Test
HbA1c change (%)			WMD			
All	11	3386/2790	−0.53 (−0.66, −0.40)	<0.001	87.6	<0.001
Free combo	5	1070/893	−0.57 (−0.77, −0.38)	<0.001	80.7	<0.001
Fixed combo	6	2316/1897	−0.50 (−0.67, −0.33)	<0.001	91.0	<0.001
HbA1c < 7%			RR			
All	11	3386/2790	1.69 (1.42, 2.00)	<0.001	91.6	<0.001
Free combo	5	1070/893	2.08 (1.53, 2.84)	<0.001	80.7	<0.001
Fixed combo	6	2316/1897	1.48 (1.23, 1.77)	<0.001	92.3	<0.001
Hypoglycaemia			RR			
All	11	3386/2790	0.97 (0.84, 1.12)	0.684	71.6	<0.001
Free combo	5	1070/893	1.13 (0.95, 1.36)	0.166	35.3	0.186
Fixed combo	6	2316/1897	0.87 (0.72, 1.04)	0.114	72.9	0.002
Weight change (kg)			WMD			
All	11	3386/2790	−1.9 (−2.3, −1.4)	<0.001	83.4	<0.001
Free combo	5	1070/893	−1.7 (−2.3, −1.1)	<0.001	76.4	0.002
Fixed combo	6	2316/1897	−2.0 (−2.6, −1.4)	<0.001	86.0	<0.001

- Decrease of HbA1c:
  - significantly greater than insulin up-titration (-0.53%, 95% CI −0.66, -0.40%, P < 0.001)
  - high heterogeneity (I^2=87.6%, p<0.001) and evidence of publication bias (Egger test, p=0.043)
  - free and fixed combos reduced HbA1c in a similar way (-0.57% and -0.50% respectively)
- HbA1c target of <7%
  - likelihood of achieving the HbA1c target was 69% higher in favour of the combination
  - high heterogeneity (I2 = 91.6%, p<0.001), and evidence of publication bias (P < 0.001)
  - likelyhood for both subroups was significantly higher than in insulin intensification groups

- risk of any hypoglycaemia: not significantly different
- body weight decrease
  - grater in the combo therapy (-1.9 kg, 95% CI -2.3, -1.4, p<.001), evident in both subgroups
  - high heterogeneity (I2 = 83.4%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, combo strategies, either free or fixed, represent a good option to intensify basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes who need amelioration of glycaemic control. On the other hand, long-term effectiveness is still uncertain, owing to the limited duration of the trials published to date.

Kommentare zum Review

Hohe Heterogenität zwischen den Studien, sowie Hinweise auf einen Publikationsbias limitieren die Aussagekraft der Ergebnisse. Zur Heterogenität tragen neben den verschiedenen Vortherapien auch die unterschiedlichen GLP-1RA und zusätzliche eingenommene OADs bei.

Keshavarz K et al., 2017 [41].

Linagliptin versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

The aim of this study was also to compare the clinical efficiency of linagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes

Methodik

Population:

- Patients with type 2 diabetes

Intervention:

- Linagliptin (5mg) ± Metformin

Komparator:

- Sitagliptin (100mg) ± Metformin

Endpunkte:

- HbA1c change, patients achieving HbA1c <7%, hypoglycemic events, body weight change

Recherche/Suchzeitraum:

- To end of 2015 in Scopus, PubMed, and Web of Science

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 RCTs
  - Linagliptin vs Placebo (n=8); Sitagliptin vs Placebo (n=13)
  - Linagliptin + Met vs Placebo + Met (n=4); Sitagliptin + Met vs Placebo + Met (n=7)

Qualität der Studien:

- the selected studies obtained a score equal to or more than three

Studienergebnisse:

Table 3 Network meta-analysis for comparison HbA1c changes from baseline, Body weight change from baseline, Percentage of patients achieving HbA1c <7 and Percentage of patients experiencing hypoglycemic events between 2 groups (If in Table 2 pairs (1 similar 3) & (2 similar 4))

Comparison	Drug1	Drug2	HbA1c change from baseline			Body weight change from baseline			Percentage of patients achieving HbA1c <7%			Percentage of patients experiencing hypoglycemic events		
			Freq	Mean difference (SE)	*p*-value	Freq	Mean difference (SE)	*p*-value	Freq	Ln(OR) (SE)	*p*-value	Freq	Ln(OR) (SE)	*p*-value
Direct (7)	Linagliptin 5 mg	placebo	12	−.495(.119)	0	7	−0.211(.701)	0.764	9	0.711 (.257)	0.006	10	−1.250 (.271)	0
Direct (8)	Sitagliptin 100 mg	placebo	20	−.375(.072)	0	11	−0.664 (.553)	0.229	13	0.514 (.209)	0.014	19	−0.753 (.228)	0.001
Indirect (9)	Linagliptin 5 mg	Sitagliptin 100 mg	–	−0.12(.139)	>.05	–	0.454 (.893)	>0.05	–	0.197 (.332)	>.05	4	−0.497(.354)	>0.05

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results showed no significant difference between linagliptin and sitagliptin in terms of clinical efficacy and they had the same effect.

Kommentare zum Review

Die Publikation wurde von der Shafayab Gostar Company, Tehran, Iran finanziell unterstützt.

Men P et al., 2018 [49].

Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This systematic review synthesized currently available evidence to provide a better understanding of the comparative efficacy and safety of saxagliptin in treating type 2 diabetes.

Methodik

Population:

- patients over 18 years of age with type 2 diabetes

Intervention:

- saxagliptin (as monotherapy or in dual or triple therapy)

Komparator:

- placebo or other active antidiabetic interventions (as monotherapy or in dual or triple therapy)

Endpunkte:

- HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c targets of <7%, fasting plasma glucose (FPG) concentration, overall and serious adverse events, body weight, confirmed hypoglycemia, heart failure, pancreatitis, arthralgia, and other adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- To March 2018 in PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, and 2 Chinese databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 trials involving 29,938 participants

Charakteristika der Population:

- Only RCTs involving >150 patients.
- demographics of the patient populations were comparable
  - mean age of 42.0 to 72.6 years
  - mean duration of type 2 diabetes ranged from 0.4 to 16.7 years
  - mean baseline HbA1c levels between 7.6% and 10.7%.

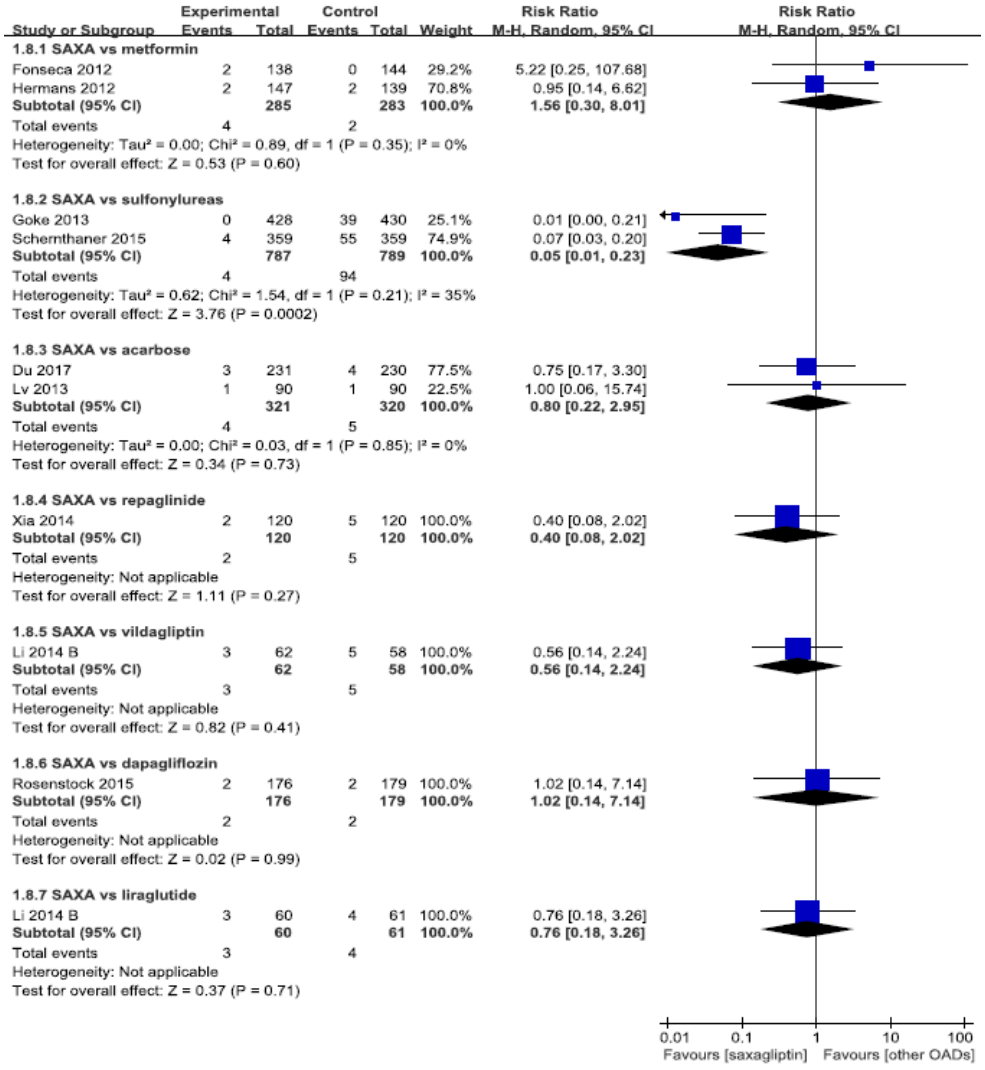
Qualität der Studien:

- Random sequence generation adequate in 25 trials, and allocation concealment adequately described in 16 trials. Two trials were considered to be at high risk of performance and detection bias. All studies were judged to be at low risk of attrition, reporting and other bias.

Studienergebnisse:

- HbA1c of <7%: Proportin significantly greater with saxagliptin as add-on (RR 1.67, 95% CI 1.55 to 1.81; p < 0.00001) or compared to metformin (RR 1.30, 95% CI 1.04 to 1.63; p = 0.02) and acarbose (RR 2.38, 95% CI 1.17 to 4.83; p = 0.02). However, no significant differences were observed in comparisons comparisons of saxagliptin with other active comparators
- FPG: significantly greater reductions of saxagliptin as add-on therapy to other andtidiabetic agents: (WMD −14,08 mg/dL, 95% CI −15.82 to −12.34; p < 0.00001); added to metformin, saxagliptin produced a significantly smaller reduction in FPG compared with sulfonylureas (WMD 9.05 mg/dL, 95% CI 6.18 to 11.93; p < 0.00001), liraglutide (WMD 7.60 mg/dL, 95% CI 1.76 to 13.44; p = 0.01) and dapagliflozin (WMD 18.00 mg/ dL, 95% CI 10.10 to 25.90; p < 0.00001). However, no significant differences were observed when saxagliptin was compared with other active comparators

- Hypoglycemia: Compared with sulfonylureas, saxaglitpin significantly reduced the risk of hypoglycemia by 95% (see figure). No significant differences were observed in comparison with other active comparators, including other DPP-4 inhibitors.



- Body weight: Saxagliptin was inferior to liraglutide (WMD 5.10 kg, 95% CI 1.66 to 8.54; p = 0.004) and dapagliflozin (WMD 2.40 kg, 95% CI 1.69 to 3.11; p < 0.00001). However, treatment with saxagliptin was associated with significantly less effect on body weight than sulfonylureas (WMD −2.34 kg, 95% CI −3.31 to −1.36; p < 0.00001). In comparison with other DPP-4 inhibitors, changes in body weight were similar.
- Overall and serious adverse events: Reduction in AE vs acarbose (RR 0.71, 95% CI 0.57 to 0.89; p = 0.03) and liraglutide (RR 0.41, 95% CI 0.24 to 0.71; p = 0.001) when added to metformin, no other significant differences.
- Other adverse events:
  - Pancreatitis and heart failure: no significant difference vs placebo and SU
  - Arthralgia: saxagliptin could significantly reduced the risk of arthralgia vs sitagliptin (RR 0.20, 95% CI 0.04 to 0.90; p = 0.04), but not compared with other active treatments.

- o saxagliptin was not associated with any increased risks of upper respiratory tract infection, urinary tract infection and nasopharyngitis compared with both placebo and active comparators

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, Generally, saxagliptin has similar efficacy compared with most oral antidiabetic drugs, while may be more effective than acarbose. Saxagliptin is safe in the treatment of T2D, especially having a better safety profile than acarbose and sulfonylureas.

Kommentare zum Review

Die Ergebnisse der Studien mit Placebo als Komparator wurden nicht dargestellt, genau wie die Ergebnisse zu Sagagliptin 2,5 mg.

Li D et al., 2018 [43].

Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

to evaluate the association between SGLT2i and risk of DFS and amputation in patients with T2D, and to clarify whether the increased risk of amputations is a drug-specific effect or a class effect.

Methodik

Population:

- patients with type 2 diabetes

Intervention:

- SGLT2i

Komparator:

- placebo or other OADs

Endpunkte:

- Diabetic foot syndrome and amputation were identified using pre-specified lists from the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Recherche/Suchzeitraum:

- To June 2017 PubMed, Embase and CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- fourteen RCTs consisting of 26,167 participants

Charakteristika der Population:

- Different Background therapies in the trials

Qualität der Studien:

- Thirteen RCTs were judged low risk of bias because they reported adequate random sequence generation and allocation concealment. Eight RCTs were low risk of performance bias, and six RCTs were low risk of detection bias. However, twelve RCTs reported the occurrence of events of interest online but not in the published paper, and judged unclear risk of reporting bias. All RCTs were judged low risk of attrition bias owing to the clear elaboration of discontinuation situation.

Studienergebnisse:

- Diabetic foot syndrome risk: only nine studies reported at least one case with **no significant** differences between SGLT2i and comparators
- Amputation risk: only four RCTs reported at least one case; No RCT was available to evaluate the amputation risk of dapagliflozin. SGLT2i as a class were **not significantly** associated with increased risk of amputation as compared with comparators
  - Subgroupmeta-analysis showed that canagliflozin (OR 1.89, 95% CI 1.37–2.60), but not empagliflozin (OR 0.71, 95% CI: 0.71–1.48), was significantly associated with an increase in amputation risk.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Current evidence from available RCTs suggests that SGLT2i, as a class, are not significantly associated with increased risk of DFS. However, canagliflozin, but not empagliflozin, may increase the risk of amputations. Although the underlying mechanism remains uncertain, SGLT2i, especially canagliflozin, should be used with caution in patients who are at high risk of amputation.

Liu W et al., 2018 [45].

Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials

Fragestellung

This study aimed to assess the effects and safety of IDeg versus IGlar.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with type 1DM(T1DM) or type 2DM

Intervention:

- Insulin Degludec once a day

Komparator:

- Insulin Glargine

Endpunkte:

- change in the HbA1c and (FPG); proportion of patients who achieved HbA1c levels of <7%.
- The safety assessments considered adverse events, hypoglycemia, and body weight.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library electronic databases up to July 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 studies with 16,328 patients
  - ten studies enrolled patients withT2DM

Qualität der Studien:

- all the studies had Jadad scores of 3 points or more. Therefore, all the included studies were of high quality

Studienergebnisse:

Population Items	N2	T2DM: pooled effect size IDeg : IGlar (95% confidence interval)
Change of HbA1c	13,986	MD = 0.04% (0.00, 0.07%)#
Change of FPG	12,544	MD = −0.34 (−0.45, −0.23)#
Change of body weight	13,986	MD = 0.05 (−0.11, 0.22)
Participants achieved HbA1c levels of <7%	4754	RR = 0.96, (0.90, 1.03)
Overall hypoglycemia	6349	RR = 0.82 (0.73, 0.92)#
Nocturnal hypoglycemia	6349	RR = 0.74 (0.66, 0.82)#
Adverse events	13,590	OR = 0.94 (0.87, 1.01)
Serious adverse events	13,590	OR = 0.95, (0.87, 1.03)
Adverse events possibly/probably related to the trial product	5496	OR = 1.05 (0.86, 1.29)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this systematic review and meta-analysis of 15 RCTs demonstrate that IDeg exhibits a similar reduction of HbA1c to that of IGlar but a lower FPG value. The rates of nocturnal hypoglycemia were significantly decreased in the IDeg group for both T1DM and T2DM patients, while the overall hypoglycemia was only reduced in patients with T2DM. These findings indicate that IDeg might be a safer option to patients with diabetes mellitus who need basal insulin therapy.

Kommentare zum Review

In den Review waren auch Studien mit T1DM eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt.

Zaccardi F, et al. 2017 [67].

Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial.

Fragestellung

To assess the evidence supporting the choice of third-line agents in adults with inadequately controlled type 2 diabetes.

Methodik

Population:

- adult patients with type 2 diabetes with sub-optimal glucose control on dual therapy with metformin and a second-line agent (“dual therapy failure”)

Intervention/Komparator:

- third-line glucose-lowering agents added to metformin-based dual treatments

Endpunkte:

- cardiometabolic outcomes (HbA1c, fasting plasma glucose [FPG], body weight, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, and triglycerides) and hypoglycaemia

Recherche/Suchzeitraum:

- between January 2000 and July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 43 with 16 590 participants
- metformin combined with: sulphonylureas (SUs) in 20 RCTs; thiazolidinediones (TZDs) in 10; basal or rapid-acting insulin in 6; dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in 3; glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in 2; and sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors in 2

Qualität der Studien:

- overall risk of bias: low, high and unclear in 31 (63.3%), 3 (6.1%) and 15 (30.6%) studies, respectively
- high or unclear domain-specific bias was lowest for selective reporting (20.4%) and highest for incomplete outcome data (34.7%)
- almost all studies were supported by one or more pharmaceutical companies (other bias)

Studienergebnisse:

- Direct pairwise comparisons for HbA1c, fasting plasma glucose, and body weight, by outcome, background therapy, and RCTs duration

Outcome	Drug A	Drug B	Metformin + Sulphonylurea (24-36 weeks)			
			No. of		Mean Difference (95% CI)	I^2 (p-value)
			RCT	Part.		
HbA1c (%)	DPP-4i	Placebo	5	2146	-0.65 (-0.78, -0.52)	59.5 (0.042)
	Basal	GLP-1RA	4	2191	0.21 (-0.03, 0.45)	86.9 (0.000)
	SGLT-2i	Placebo	3	959	-0.73 (-0.92, -0.54)	69.9 (0.036)
FPG (mmol/l)	DPP-4i	Placebo	4	1678	-0.76 (-0.99, -0.53)	10.5 (0.341)
	SGLT-2i	Placebo	3	959	-1.71 (-1.95, -1.47)	0.0 (0.512)
Body weight (kg)	Basal	GLP-1RA	4	2141	3.50 (2.93, 4.07)	69.5 (0.020)
	SGLT-2i	Placebo	3	961	-1.96 (-2.29, -1.62)	0.0 (0.747)
	GLP-1RA	Placebo	2	832	-0.91 (-1.52, -0.29)	26.3 (0.244)
	Basal	Placebo	2	557	2.74 (1.39, 4.09)	77.0 (0.037)
	DPP-4i	Placebo	2	1190	0.52 (0.07, 0.98)	51.8 (0.150)

Outcome	Drug A	Drug B	Metformin + Thiazolidinedione (24-36 weeks)			
			No. of		Mean Difference (95% CI)	I^2 (p-value)
			RCT	Part.		
HbA1c (%)	GLP-1RA	Placebo	4	1337	-0.88 (-1.14, -0.61)	81.1 (0.001)
	SGLT-2i	Placebo	2	477	-0.68 (-0.86, -0.51)	35.3 (0.214)
	DPP-4i	Placebo	2	573	-0.70 (-0.87, -0.53)	0.0 (0.366)
FPG (mmol/l)	GLP-1RA	Placebo	3	982	-1.57 (-2.26, -0.88)	85.6 (0.001)
	DPP-4i	Placebo	2	572	-0.77 (-1.15, -0.38)	10.5 (0.291)
Body weight (kg)	GLP-1RA	Placebo	4	1284	-2.40 (-2.86, -1.95)	5.5 (0.365)

- Direct pairwise comparisons for hypoglycaemia, by outcome, background therapy, and RCTs duration

Drug A	Drug B	Metformin + Sulphonylurea (24-36 weeks)				
		No. of			Odds Ratio (95% CI)	I^2 (p-value)
		RCT	Part.	Hypo*		
DPP-4i	Placebo	5	2280	293	3.06 (1.52, 6.14)	54.0 (0.069)
Basal	GLP-1RA	3	1684	523	1.58 (0.86, 2.90)	84.1 (0.002)
SGLT-2i	Placebo	3	972	77	1.77 (1.02, 3.07)	14.9 (0.309)
Basal	Placebo	2	557	166	2.76 (1.49, 5.11)	55.6 (0.134)
GLP-1RA	Placebo	2	832	180	2.33 (1.62, 3.35)	0.0 (0.351)

Drug A	Drug B	Metformin + Thiazolidinedione (24-36 weeks)				
		No. of			Odds Ratio (95% CI)	I^2 (p-value)
		RCT	Part.	Hypo*		
GLP-1RA	Placebo	4	1408	122	2.85 (1.71, 4.74)	8.6 (0.350)
DPP-4i	Placebo	3	847	40	1.38 (0.69, 2.76)	0.0 (0.514)

Drug A	Drug B	Metformin + Sulphonylurea (52-54 weeks)				
		No. of			Odds Ratio (95% CI)	I^2 (p-value)
		RCT	Part.	Hypo*		
SGLT-2i	Placebo	2	530	46	1.62 (0.87, 3.02)	0.0 (0.428)

*Hypo: Participants with hypoglycaemia event(s), Comparisons with only one study are not shown. CI: Confidence interval; Part.: = Participants; Basal: Basal (long-acting) insulin; DPP-4i: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT-2i: Sodiumglucose cotransporter-2 inhibitor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Moderate-quality evidence supports the choice of a third-line agent only in patients on metformin combined with a SU or a TZD, with SGLT-2 inhibitors performing generally better than other drugs. In suggesting third-line agents, future guidelines should recognize the widely differing evidence on the various dual therapy failures.

Kommentare zum Review

- *Funding information: F.Z. is a Clinical Research Fellow funded with an unrestricted Educational Grant from Sanofi-Aventis to the University of Leicester. The funding source had no involvement in this study.*

Yang Y et al. 2017 [65].

Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials Titel des Reviews

Fragestellung

We aimed to assess the safety and efficiency of the novel sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor in combinations with insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus (T1DM and T2DM).

Methodik

Population:

- more than 18 years old, HbA1c between 7% and 12%, treated by insulin who were diabetes mellitus diagnosed by WHO diagnostic criteria

Intervention:

- SGLT2 inhibitors plus insulin versus placebo plus insulin or only insulin no matter the dose and kind of SGLT2 inhibitor and insulin

Komparator:

- placebo combined with insulin or only insulin in which the insulin method was same to experimental group

Endpunkte:

- adverse reactions including hypoglycemia, UTI, and GTI, the effective indicators including HbA1c and fasting plasma glucose (FPG)

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 2010 to December 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrance System Evaluate Method

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 with 3069 Patients

Charakteristika der Population:

- 8 of 9 studies double-blinded, randomized, placebo controlled trials,
- 1 study randomized no placebo control trail,
- 2 studies IIa pilot trials;
- 1 study single-center,
- 6 studies multicentre
- experimental group in 9 studies SGLT2 inhibitor combined with insulin,
  - SGLT2 inhibitors were respectively dapagliflozin (3 studies), empagliflozin (3 studies), sapagniflozin (1 study), canagliflozin (1 study), and tofogliflozin (1 study),
  - control group were placebo with insulin or insulin itself
- Insulin therapy was not limited as long as the insulin therapy was the same in both 2 groups
- Intervention duration ranged from 2 to 78 weeks

Qualität der Studien:

- studies had low risk of bias

Studienergebnisse:

- Body weight
  - reduction was 2.53kg with SGLT2 inhibitors as add-on treatment in DM2 compared with placebo
  - n=696, MD -2,53 kg, 95%CI [-3,50 to -1,56], P<.00001
- Risk of GTI
  - events of GTI higher in SGLT2 inhibitors group compared with control group (OR 4,28, 95%CI [2,00-9,16], P=.0002)
- Risk of hypoglycemia and UTI
  - no statistical difference in the incidence of hypoglycemia (but a tendency to increase) and urinary infection

Anmerkung/Fazit der Autoren

SGLT2 inhibitors have improved the HbA1c, FPG, and body weight when combined with insulin and decreased the dose of insulin without increasing the risk of hypoglycemia. However, SGLT2 inhibitor was proved to be related to the events of GTI, despite SGLT2 inhibitors appeared to be well tolerated. We suggest that more monitoring should be done to prevent the events of GTI, and more randomized controlled trials should be planned next step

Kommentare zum Review

- *The authors have no funding and conflicts of interest to disclose.*

Singh S et al. 2017 [60].

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This systematic review and metaanalysis assessed the clinical efficacy and safety of GLP-1 RAs compared with basal insulins.

Methodik

Population:

- adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral antihyperglycemic drugs

Intervention:

- GLP-1 RAs

Komparator:

- basal insulins

Endpunkte:

- change from baseline to 26 weeks (10 weeks) of treatment in haemoglobin A1c (HbA1c) and weight, proportion of patients experiencing hypoglycaemia

Recherche/Suchzeitraum:

- from database inception to September 9, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs meta-analysed

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

- selection bias assessed as unclear in
  - 7 trials for random sequence generation and in
  - 4 trials for allocation concealment
- all trials 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
  - unclear in 3 trials

Studienergebnisse:

- Body weight
  - mean difference in bodyweight for insulin glargine vs. …
  - exenatide 10 µg: −4.31 kg (95% CI, −4.71, −3.90; I2 = 76%),
  - exenatide 2 mg LAR: −2.85 kg (95% CI, −3.20, −2.49; I2 = 96.5%),
  - liraglutide 1.8 mg: −4.65 kg (95% CI, −5.08, −4.22; I2 = 89.1%), and
  - dulaglutide 0.75 mg: −1.98 kg (95% CI, −2.32, −1.64, I2 = 91%)
  - mean weight reduction was seen with all GLP-1 RAs
- Hypoglycaemia
  - interpretation of analysis limited by inconsistent definitions and reporting
- Gastrointestinal events
  - meta-analyses not conducted as reporting across studies was insufficient to allow meaningful analyses

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although weight reduction is seen with all GLP-1 RA's, only the once-weekly agents, exenatide LAR and dulaglutide, demonstrate significant HbA1c reductions when compared to basal insulins.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2017 [5].

New drugs for type 2 diabetes: second-line therapy – science report

Fragestellung

1. For adults with type 2 diabetes on metformin monotherapy with inadequate glycemic control, what is the comparative efficacy and safety of using a drug from one of the following classes as a second-line drug?

   a. Sulfonylurea
   b. Insulin
   c. DPP-4 inhibitor
   d. GLP-1 analogue
   e. SGLT-2 inhibitor.

2. For adults with type 2 diabetes, what are the comparative cardiovascular effects of drugs belonging to one of the following classes?

   a. Insulin
   b. DPP-4 inhibitor
   c. GLP-1 analogue
   d. SGLT-2 inhibitor.

Methodik

Table 3: Population, Intervention, Comparator, Outcome, and Study Designs of Interest

Population	For research question 1: Adults with type 2 diabetes on pharmacotherapy with inadequate glycemic control[a] For research question 2: Adults with type 2 diabetes	
Interventions[b]	**SGLT-2 inhibitors**	canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
	GLP-1 analogues	dulaglutide, exenatide, liraglutide, albiglutide
	DPP-4 inhibitors	alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin
Comparators[b]	**SGLT-2 inhibitors**	canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
	GLP-1 analogues	dulaglutide, exenatide, liraglutide
	DPP-4 inhibitors	alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin
	Sulfonylureas	chlorpropamide, gliclazide, glimepiride, glyburide, tolbutamide
	Insulin, insulin analogues, and insulin analogue biosimilars	Regular insulin, pork insulin, insulin aspart, insulin lispro, insulin glulisine, insulin NPH, insulin detemir, insulin glargine, mixed regular insulin/insulin NPH, mixed insulin lispro/lispro protamine and mixed insulin aspart/aspart protamine (see Table 2)
	Metformin	
	Placebo	
Outcomes	**Clinical benefits[c]**	Reduction in: • composite of death from cardiovascular causes/nonfatal myocardial infarction/nonfatal stroke • death from cardiovascular causes • all-cause mortality • fatal and nonfatal myocardial infarction • fatal and nonfatal stroke • unstable angina • hospitalization for unstable angina • heart failure • hospitalization for heart failure • transient ischemic attack • coronary revascularization procedure • blood pressure • body weight • body mass index • hemoglobin A1C Discontinuation of: • blood pressure medication
	Clinical harms	• total adverse events • serious adverse events • withdrawals due to adverse events
	Other notable harms	• hypoglycemia • urogenital adverse events • renal adverse events • lipids • ketoacidosis • bone fractures • bladder cancer • pancreatitis • pancreatic cancer

A1C = glycated hemoglobin; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; NPH = neutral protamine Hagedorn; SGLT-2 = sodium-glucose cotransporter-2.
[a] In the previous CADTH reviews, inadequate control was defined as hemoglobin A1C > 6.5% or fasting plasma glucose > 7 mmol/L or two-hour post-prandial glucose > 10 mmol/L.
[b] Interventions may include regimens combining the above drugs with metformin, a sulfonylurea, insulin product and/or other drug (e.g., pioglitazone) as indicated in the Health Canada product monographs. Other drugs (including meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, thiazolidinediones or insulin degludec) may also be included as comparators in the network meta-analysis.
[c] Based on a reduction in events, or a change in clinical measurement signifying improvement or clinical benefit.
[d] A decrease in weight will be considered a clinical benefit, while an increase in weight will be considered a harm.

<u>Recherche/Suchzeitraum:</u>

- up to March, 2016

<u>Qualitätsbewertung der Studien:</u>

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias (ROB) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 Reports included, Presenting data from 3 unique studies
- Results research question 1
  - systematic review identified 175 unique RCTs
  - evidence available for sulfonylureas, SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, thiazolidinediones (TZDs), GLP-1 analogues, basal insulin, alpha-glucosidase inhibitors, meglitinides, and biphasic insulin
  - No studies of bolus insulin reported outcomes of interest.
- Results Research Question 2
  - systematic review identified 17 unique RCTs
  - 11 reported outcomes of interest
  - evidence available for SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, TZDs, and GLP-1 analogues

Charakteristika der Population:

Table 5: Summary of Trial Characteristics

Trial Characteristics	Categories	Number of Included Studies
Publication status	Unique RCTs	175
	Unique RCTs reporting outcomes of interest	166
Country	Multinational	83
	Single country	73
	Not reported	10
Study design	Parallel RCTs	164
	Crossover RCTs	2
Sponsors	Industry	119
	Public funding	9
	Not reported	36
Intervention comparison	Placebo control	48
	Active control	87
	Both	31
Duration of stable background therapy		Range: ≥ 4 weeks to ≥ 12 weeks
Publication year		Range: 1997 to 2016
Randomized sample size		Range: 21 to 2,789
Duration of study treatment		Range: 4 to 156 weeks

RCT = randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

- RCTs generally had a moderate risk of bias (ROB)
- commonly failed to adequately report their methods for random sequence generation and allocation concealment
- At least 20% of the studies were assessed to be at high ROB related to incomplete reporting of efficacy or safety outcomes.
- Limitations
  - For populations inadequately controlled with first-line metformin monotherapy who required a second-line drug, most identified trials included patients using varied and unspecified anti-diabetes drugs at baseline which limited their inclusion in this review.
  - This specifically impacted the inclusion of results from emerging trials reporting clinically important outcomes (e.g., EMPA-REG OUTCOME and LEADER) in the analyses for research question 1. Outcomes from these studies could not be considered in the

economic evaluation, as only NMA results from research question 1 informed the analyses.

- For populations inadequately controlled on metformin, there was little evidence for the effect of second-line drugs on long-term diabetes-related complications.
- Low events rates limited the ability to perform NMA for many outcomes. When feasible and appropriate, the best possible alternative synthesis approach was used (meta-analysis, narrative).
- Statistical approaches to Bayesian NMA rely on a number of key assumptions, including transitivity, consistency, and homogeneity. The NMA analyses presented in this report for research questions 1 and 2 were generally assessed to be valid; however, we were unable to statistically assess the consistency assumption for some outcomes reported due to the limited number of studies informing the evidence network.
- The varied baseline characteristics of the participants included in research question 2 may also have produced some heterogeneity, which was difficult to investigate comprehensively due to the limited number of studies reporting outcomes of interest.

Studienergebnisse:

Results research question 1: Selected NMA results found the following:

- Nonsevere hypoglycemia:
  - Compared with metformin monotherapy, the odds of nonsevere hypoglycemia were higher with sulfonylurea and basal and biphasic insulin.
  - When the classes were compared, all classes except biphasic insulin significantly reduced odds of nonsevere hypoglycemia relative to sulfonylurea (67 RCTs).
- Body weight:
  - Relative to metformin monotherapy, sulfonylurea and basal insulin increased mean body weight (range 2.1 kg to 2.8 kg) with no significant differences between these classes. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists were associated with significant reductions in mean body weight relative to metformin monotherapy (range –1.4 kg to –2.2 kg). All noninsulin treatments added to metformin resulted in significant reductions in mean body weight relative to sulfonylurea (range –1.9 kg to –4.3 kg).
  - SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists also resulted in significant reductions in mean body weight relative to DPP-4 inhibitors (70 RCTs).
- Total adverse events:
  - Compared with metformin monotherapy, GLP-1 agonists and basal or biphasic insulin significantly increased the total number of adverse events.
  - When the classes were compared, basal and biphasic insulin significantly increased total adverse events when compared with all other classes.
  - GLP-1 agonists significantly increased total adverse events when compared with DPP-4 and SGLT-2 inhibitors (57 RCTs).
- There were limited data for mortality and clinically important long-term complications of diabetes.

Results Research Question 2: Select NMA results found the following:

- Major adverse cardiovascular events (6 RCTs), cardiovascular mortality (5 RCTs), hospitalizations for heart failure (5 RCTs), total adverse events (3 RCTs):

- When compared with placebo, SGLT-2, DPP-4 inhibitors, and GLP-agonists did not significantly increase or decrease the relative risk of events.
- Severe hypoglycemia: There was a significantly lower risk of severe hypoglycemia with GLP-1 agonists relative to DPP-4 inhibitors and placebo (8 RCTs).
- All-cause mortality: Compared with placebo and DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors reduced the risk of all-cause mortality. None of the other treatments reduced the risk of all-cause mortality (8 RCTs).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Results from the systematic review align with other class-level systematic reviews and meta-analyses that have assessed the comparative efficacy of anti-diabetes drugs in patients with inadequate glycemic control on metformin monotherapy, although this review includes significantly more RCTs and examines many more clinical outcomes and adverse events.

Results also support current clinical practice guidelines for this patient population by Diabetes Canada. Similar to the previous CADTH review and other systematic reviews on oral anti-diabetes drugs, there remained a lack of conclusive evidence regarding the effects of various therapies on the long-term complications of diabetes.

There are clear correlations between type 2 diabetes and the long-term health impacts related to heart disease, premature death, and cardiovascular complications. Many of the large cardiovascular outcome RCTs were powered for cardiovascular safety outcomes yet limited in the reporting of many other efficacy outcomes. As a result, it is difficult to place the noted cardiovascular benefits in context with other outcomes related to glycemic control.

Although it was not possible to consider the data from the recent large clinical trials (e.g., EMPA-REG OUTCOME and LEADER) in the NMA for research question 1, results show benefit in the high-risk populations studied. Treatment options for patients at high risk for cardiovascular disease should consider these study results in context with the results from the NMA.

Kommentare zum Review

- *CADTH is an independent, not-for-profit organization responsible for providing Canada's health care decision-makers with objective evidence to help make informed decisions about the optimal use of drugs, medical devices, diagnostics, and procedures in our health care system.*
- *Funding: For this project, CADTH worked in partnership with the Methods and Applications Group for indirect Comparisons (MAGIC), funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) through the Drug Safety and Effectiveness Network (DSEN) initiative.*

Gu J, et al. 2016 [39].

The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials

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

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

Endpunkte:

- HbA1c, bodyweight, fasting plasma glucose (FPG), postprandial plasma glucose(PPG), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis Feb. 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale
- I2 statistic of < 25%, ~50%, ~75%, ~100% are considered to have no, low, moderate, and high degree of heterogeneity

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (N= 4,657)

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

Qualität der Studien:

- 5 Studien = Jaded Score 3; 4 Studien = Jaded Score 4 (Any study with a score ≥ 3 is considered to be of high quality)

Studienergebnisse:

- Seven studies reported the data in bodyweight. As an add-on to metformin, liraglutide lowered bodyweight more than control (placebo, sitagliptin, glimepiride, dulaglutide, insulin glargine, and NPH) (WMD = − 2.13 kg, 95%CI: − 2.87, − 1.38; P < 0.001).
- When used combination with metformin, 1.2 mg/day liraglutide notably decreased bodyweight compared with sitagliptin (WMD = − 2.01 kg, 95%CI: − 2.78, − 1.25; P < 0.001), and glimepiride (WMD = − 2.42 kg, 95%CI: − 2.73, − 2.12; P < 0.001).

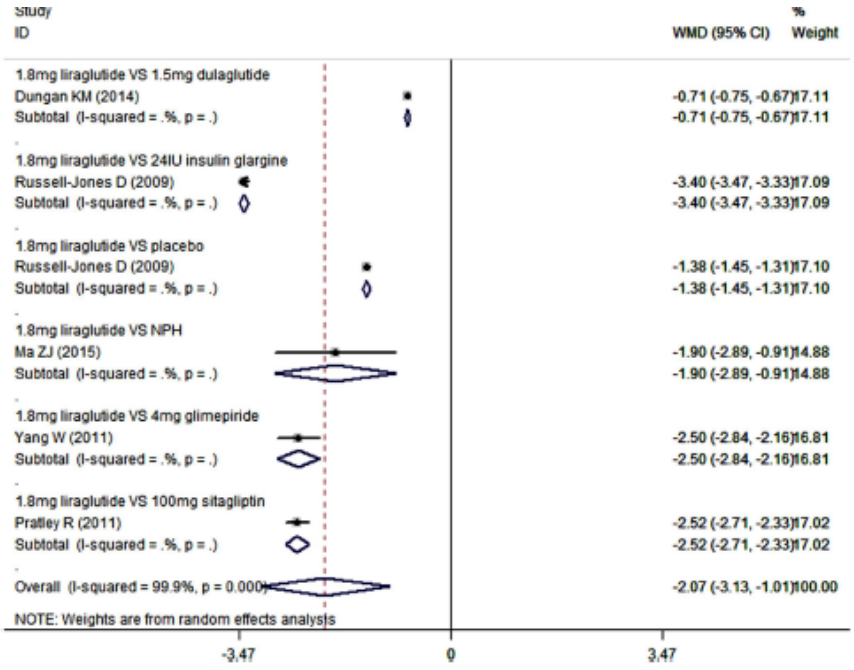


Figure 4. Bodyweight: 1.8 mg liraglutide add-on to metformin VS. control.

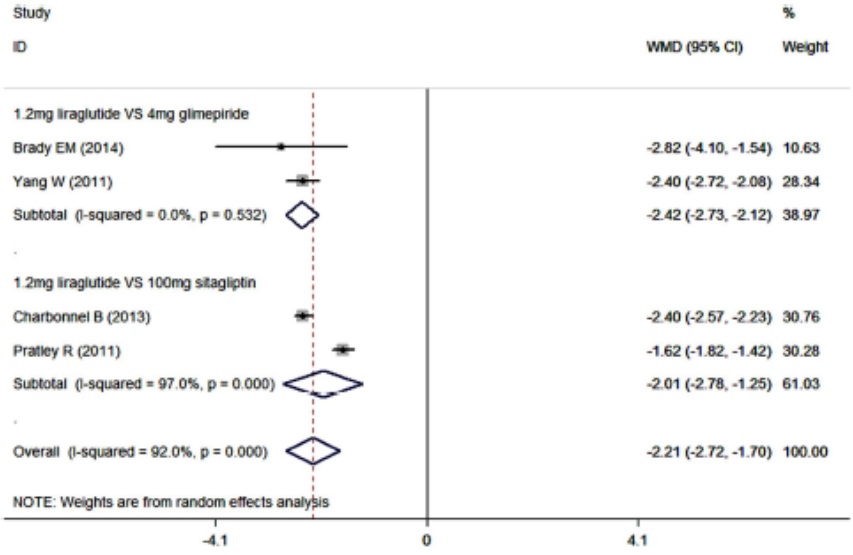


Figure 5. Bodyweight: 1.2mg liraglutide add-on to metformin VS. control.

Anmerkung/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.

Kommentare zum Review

- *This study was supported by the Science and Technology projects of Liaoning Province and the Science and Technology projects of Shenyang City*
- *The authors declare no competing financial interests.*

Foroutan N, et al. 2016 [10].

ggf. (assessed as up to date Jahr)

Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this study was to compare the safety and efficacy of DPP-4 inhibitors versus sulfonylurea as adjunctive second-line therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, inadequately controlled with metformin mono-therapy.

Methodik

Population:

- all adults with T2DM requiring an OHA to be added to MET because of inadequate glycemic control (HbA1c > 6.5%, FPG > 7 mmol/L or 2-hour postprandial glucose > 10 mmol/L)

Intervention:

- DPP-4 inhibitors

Komparator:

- sulfonylurea

Endpunkte:

- cardiovascular events, HbA1c % change from baseline, body weight, hypoglycemic event rate

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1980 to June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration’s Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs: 10 139, 9 187 and 10 616 participants included for HbA1c%, body weight and hypoglycemia, respectively

Qualität der Studien:

- studies were of “low risk of bias”
- incomplete outcome data (missing data) was quite high in four studies

- concerns about risk of bias in four studies
- ultimate quality of evidence per outcome according to GRADE was “moderate

Studienergebnisse:

- Cardiovascular events (CVE): no studies measured CVE
- Safety assessment: significant decrease in the rate of hypoglycemic events in favor of DPP-4 inhibitors (RR= 0.12; P<0.00001) involving 10 616 patients, with at least one hypoglycemic event during the follow-up period (12-104 weeks)
- Body weight: decreased by 2.2 kg (95% CI 1.7-2.7) with DPP-4 inhibitors, compared with sulfonylureas

Anmerkung/Fazit der Autoren

Conclusion: The review shows that, in terms of clinical efficacy, there is no significant difference between DPP4-inhibitors and sulfonylurea when either is added to metformin mono-therapy. In contrast, the safety assessment analysis showed a significant decrease in the risk of hypoglycemic events in patients using DPP4-inhibitors.

Crowley MJ, et al., 2016 [8].

Metformin Use in Patients with Contraindications or Precautions

Fragestellung

KQ 1. For patients with type 2 diabetes and an apparent contraindication or precaution to metformin use (eg, renal insufficiency, congestive heart failure, chronic liver disease, or older age):

- a. What is the rate of lactic acidosis in patients taking metformin?
- b. How does the rate of lactic acidosis in patients taking metformin compare with the rate in patients taking other hypoglycemics?

KQ 2. For patients with type 2 diabetes and an apparent contraindication or precaution to metformin use, what are the potential benefits and harms (other than lactic acidosis) of continued treatment with metformin?

Methodik

Population:

- patients with type 2 diabetes and an apparent contraindication or precaution to metformin

Intervention:

- Metformin use alone or in combination with other glucose-lowering treatment.

Komparator:

- Non-metformin oral or injectable hypoglycemic medication(s)

Endpunkte:

- mortality and major adverse cardiovascular event (MACE) outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- up to November 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias (ROB) tool for RCTs and the key quality criteria described in the Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ's) Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews, adapted to this specific topic and customized to observational studies, Strength of evidence (SOE) was assessed using the approach described in the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)'s Methods Guide

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- overall 37 (29 observational studies and 8 RCTs) included
  - 9 studies addressed KQ 1 and
  - 32 studies addressed KQ 2

Charakteristika der Population:

- studies reported data relevant to older adults (n = 16), patients with CHF (n = 11), patients with CKD (n = 9), and patients with CLD (n = 3)

Since a 2010 Cochrane review (16), there are limited new data examining the rate of LA with metformin use; however, we found 9 contemporary observational studies reporting on this outcome in individuals with an identified precaution or contraindication to metformin use.

16. Salpeter SR, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010(4):CD002967.

KQ 1a

Qualität der Studien:

- The risk of bias for these studies was judged to be high.

Studienergebnisse:

- Limited data (2 studies, no RCTs) suggest the incidence of LA in metformin users who have CKD is slightly higher than the upper bounds (4.3/100,000) reported in the Cochrane review.
- The limited data (2 studies, no RCTs) on incidence rates of LA among older adults are inconclusive.
- No studies reported incidence rates for individuals with CHF or CLD.

KQ 1b

Qualität der Studien:

- The risk of bias for these studies was judged to be low (n = 2) or moderate (n = 3).

Studienergebnisse:

- Five studies (no RCTs) comparing rates of LA with metformin use versus non-metformin diabetes treatment do not suggest a higher rate of LA with metformin use among individuals with CKD, CHF, or CLD.

- No study reported this outcome for older adults without one of these comorbid conditions.
- Based on our synthesis of observational evidence, the risk of LA with metformin use among individuals with a contraindication or precaution appears to be low (ie, not higher than the risk of LA with other hypoglycemic medications).

KQ 2

Qualität der Studien:

- Studies included for KQ 2 were mostly rated as moderate ROB, with some rated low ROB

Studienergebnisse:

- Five studies (no RCTs) comparing rates of LA with metformin use versus non-metformin diabetes treatment do not suggest a higher rate of LA with metformin use among individuals with CKD, CHF, or CLD.
- Among patients with T2D and CKD, metformin use is associated with a significantly lower risk of all-cause mortality (n = 5); limited evidence was identified for major adverse cardiovascular events (MACE, n = 2).
- Among patients with T2D and CHF, metformin use is also associated with a significantly lower risk of all-cause mortality (n = 11) and heart failure readmission (n = 4), but risk of cardiovascular mortality did not differ (n = 3).
- Among patients with T2D and CLD, limited evidence suggests a lower risk of all-cause mortality (n = 3) may be associated with metformin use.
- There was no evidence identified for MACE in relation to CLD.
- Among patients with T2D and older age (generally age ≥65 years), limited evidence suggests that metformin is not associated with a higher risk of all-cause mortality (n = 4), MACE (n = 1), or hypoglycemia (n = 6).
- These results are all in comparison to non-metformin treatment.
- While limited evidence suggests that progressively lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) may diminish the mortality benefit associated with metformin use, the impact of CHF severity, CLD severity, and increasing older age on the effects of metformin is unclear. No evidence was identified regarding the effects of metformin on glycemic control, lipid control, weight, hypoglycemia, or vitamin B12 deficiency among patients with medically treated T2D and CKD, CHF, or CLD.
- Based on our quantitative syntheses of observational evidence, metformin use is associated with a lower risk of all-cause mortality when compared with non-metformin treatment among patients with medically treated T2D and CKD or CHF. Limited evidence is available regarding all-cause mortality in CLD, but qualitative synthesis of available evidence suggests that metformin may be beneficial in this population. Data on the effects of metformin in older adults are limited, but does not indicate increased harm from the use of metformin compared to non use.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on limited evidence, the rate of LA associated with metformin use among patients with historical contraindications or precautions does not appear higher than that of other diabetes medications. Metformin appears to be associated with reduced all-cause mortality in patients with CKD and patients with CHF, and appears to be associated with reduced CHF

readmission. Though data are otherwise limited, other risks of metformin use do not appear higher than those associated with other diabetes medications among patients with historical contraindications or precautions. Despite this review's limitations, our findings support recent FDA labeling changes, may inform clinical practice, and point toward important areas for future research.

Kommentare zum Review

This report is based on research conducted by the Evidence-based Synthesis Program (ESP) Center located at the Durham VA Medical Center, Durham, NC, funded by the Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Office of Research and Development, Quality Enhancement Research Initiative.

Andersen SE and Christensen M, 2016 [2].

Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis

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.

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

Recherche/Suchzeitraum:

- (Aktualität der Recherche): inception until 8 January 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 27 RCTs (n = 16.260)

Charakteristika der Population:

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)

Qualität der Studien:

- 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.

Studienergebnisse:

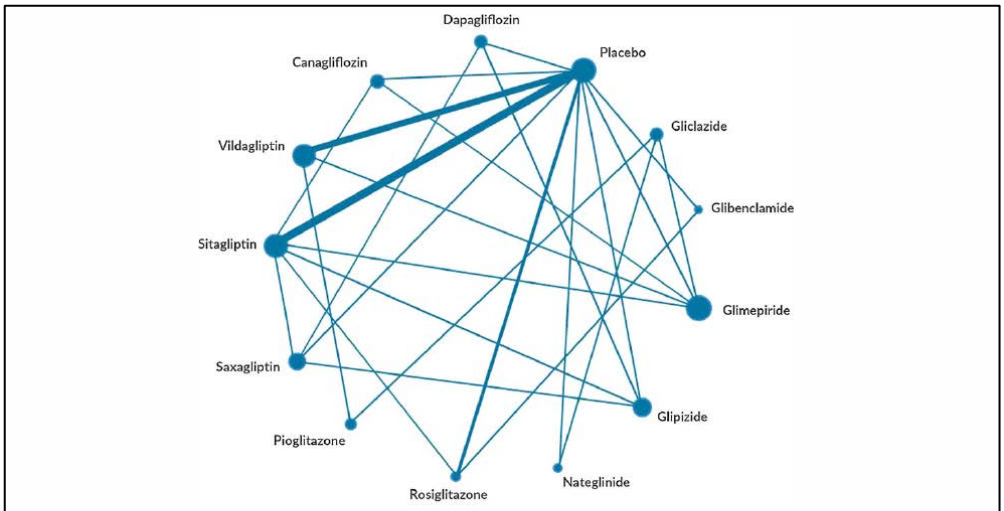


Figure 2
The evidence network of eligible comparisons for hypoglycaemia. The width of the lines is proportional to the number of trials comparing each pair of treatments, and the area of each node is proportional to the number of randomized participants (sample size)

- 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.

Anmerkung/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.

Zhong X, et al. 2015 [69].

Effects of three injectable antidiabetic agents on glycaemic control, weight change and drop-out in type 2 diabetes suboptimally controlled with metformin and/or a sulfonylurea: A network meta-analysis

Fragestellung

The objective of this review was to assess glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), basal insulin, and premixed insulin among participants with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and/or a sulfonylurea.

Methodik

Population:

- adults aged ≥18 years with T2DM and a baseline HbA1c level >7.0% while receiving metformin and/or a sulfonylurea for at least 3 months before the screening visit

Intervention/Komparator:

- two or more of the three injectables (GLP-1 RAs, basal insulin, premixed insulin) and placebo

Endpunkte:

- mean change in HbA1c, body weight with standard; number of participants who achieved an HbA1c <7% at the endpoint, number of participants who dropped out from the study, reported number of severe hypoglycemic episodes, severe hypoglycemic events defined as those requiring third-party assistance or blood glucose levels ≤1.9 mmol/L (35 mg/dL)

Recherche/Suchzeitraum:

- up to June 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- according to PRISMA recommendations

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 distinct randomized controlled trials (5.874 adult individuals)

Qualität der Studien:

- 15 RCTs reported concealment of the randomization or the use of central randomization;
- no trial stopped early

- 7 RCTs used a double-blinded design and 8 RCTs used an open-label design
- no trial clearly specified whether data collectors and outcome assessors were blinded to the study data
- overall quality of included RCTs was good

Studienergebnisse:

- Changes in body weight
  - use of GLP-1 RAs resulted in significant body weight loss:
  - −3.73 kg, 95% CI, −4.52 to −2.95 kg vs. basal insulin and
  - -5.27 kg, 95% CI,-6.17 to -4.36kg vs. premixed insulin (higher drop-out rate of participants)
- Risk of severe hypoglycemia
  - no meta-analysis due to lack of event data
  - 3 premixed insulin arms (18 episodes among 975 participants) and
  - 3 basal insulin arms (10 episodes among 1 272 participants) were at higher risk of severe hypoglycaemia episodes when compared to the
  - 4 GLP-1 RAs arms (12 episodes among 2 527 participants) and
  - 1 placebo arm (one episode among 1 100 participants).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The three injectables had similar impact on glycemic control but other differentiating features relevant to the management of type 2 diabetes with GLP-1 RAs having the most favorable profile.

Kommentare zum Review

This study was funded by 2 National ‘‘Eleven Five’’ ‘‘Significant New Drugs Creation’’ Special Science and Technology Major a grant from the Leading Talents of Science in Shanghai 2010 (022), and the Key Discipline Construction of Evidence-based Public Health in Shanghai.

Yang T, et al. 2015 [64].

ggf. (assessed as up to date Jahr)

Titel des Reviews

Fragestellung

The aim of this study is to assess the efficacy and tolerability of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, added on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methodik

Population:

- T2DM patients aged over 18 years who had inadequate glycemic control (HbA1c > 7.0 %) on metformin monotherapy or combined with another OAD with both agents at maximum or nearmaximum effective doses

Intervention:

- canagliflozin in combination with metformin

Komparator:

- placebo in combination with metformin

Endpunkte:

- changes in HbA1c, the number of patients who achieved HbA1c <7.0 %, changes in FPG, percent changes in body weight, changes in β cell function

Recherche/Suchzeitraum:

- up to April 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- method referred to the Cochrane Handbook

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6RCTs with n=3.658

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

- 3 studies with low risk of bias
- 3 RCTs with unclear selection bias, performance bias, detection bias
- low-level publication bias evident from the visual examination of the funnel plots

Studienergebnisse:

- body weight improvement
  - Canagliflozin demonstrated significant superiority compared with placebo (−2.09 % [−2.43 %, −1.75 %], P < 0.00001 (100 mg/day); −2.66 % [−3.18 %, −2.14 %], P < 0.00001 (300 mg/day))
- Safety and tolerability

Table 2 Meta-analyses for safety outcomes

Adverse events (AEs)	Studies, N	Canagliflozin		Placebo		Effect estimate (95 % CI)	*P*	I^2 (%)
		Events	Total	Events	Total			
AEs	6	735	2039	337	838	1.00 [0.091, 1.10]	1.00	0
Serious AEs	6	58	2039	28	838	0.86 [0.54, 1.34]	0.50	0
Urinary tract infection	6	90	2039	39	838	0.98 [0.67, 1.42]	0.90	10
Genital mycotic infection/male	3	14	484	2	247	2.85 [0.74, 10.95]	0.13	0
Genital mycotic infection/female	3	40	465	8	228	2.54 [1.22, 5.29]	0.01	0
Pollakiuria	3	48	1090	3	363	5.59 [1.71, 18.29]	0.004	0
Hypoglycemia	4	69	1118	21	562	1.65 [1.02, 2.65]	0.04	0
Headache	4	51	1403	23	519	0.83 [0.52, 1.33]	0.45	41
Nasopharyngitis	4	61	1403	31	519	0.76 [0.50, 1.15]	0.19	38
Diarrhea	3	57	1275	24	454	0.85 [0.53, 1.34]	0.68	53

CI confidence intervals

Anmerkung/Fazit der Autoren

Canagliflozin is a potential option as an add-on to metformin based on its improvement in HbA1c, FPG, body weight, and β cell function, but further studies are demanded to strengthen this evidence. Common adverse events (AEs) like genital mycotic infection/female and pollakiuria were identified.

Mishriky BM, et al. 2015 [52].

The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This meta-analysis was performed to determine the efficacy and safety of Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4-I) compared to sulfonylurea (SU) as add-on therapy to metformin in inadequately controlled T2D patients.

Methodik

Population:

- patients with T2D who were inadequately controlled on metformin monotherapy

Intervention:

- DPP4-I as add-on therapy to metformin

Komparator:

- SU as add-on therapy to metformin

Endpunkte:

- HbA1c, FPG, weight, hypoglycaemia, side effects

Recherche/Suchzeitraum:

- up to November 26th, 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias tables suggested by the Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 RCTs 15.176 patients (8.047 received DPP4-I and 7.129 SU)

Studienergebnisse:

- Change in body weight from baseline
  - from baseline to 12 weeks: eight studies, MD [95% CI] = -1.57 kg [-1.85,-1.28]; I2 = 74%
  - from baseline to 52 weeks: five studies, MD [95% CI] = -2.11 kg [-2.49, -1.72]; I2 = 82%
  - from baseline to 104 weeks: six studies, MD [95% CI] = -2.13 kg [-2.58, -1.68]; I2 = 82%
  - all studies independently reporting a significantly greater weight reduction with DPP4-I compared to weight gain with SU
  - pooled weight reduction at 12, 52, and 104 weeks of 0.8, 0.9, and 1.1 kg respectively in patients who received DPP4-I compared to a pooled mean weight gain of 0.8, 1.2, and 1.1 kg respectively in patients who received SU
- Proportion of patients with one or more episodes of hypoglycemia
  - incidence at 12 weeks: two studies, significantly greater with SU (20%) compared to DPP4-I (6%)
  - incidence at 52 weeks: three studies, significantly greater with SU (24%) compared to DPP4-I (3%)
  - incidence at 104 weeks: six studies, significantly greater with SU (27%) compared to DPP4-I (4%)
  - proportion of patients with HbA1c < 7%(53 mmol/mol) without hypoglycemia significantly higher at 52 and 104 weeks among patients on DPP4-I (RR[95% CI] = 1.20 [1.05, 1.37] and 1.53 [1.16, 2.02] respectively)
- Other side effects
  - no significant difference between the two groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

While both SU and DPP4-I can be considered as options for add-on therapy to metformin in inadequately controlled T2D, SU results in a significantly increased risk of hypoglycemia and weight gain. By contrast, DPP4-I produce 0.4–0.6% (4–7 mmol/mol) reduction in HbA1c, lower risk of hypoglycemia, and weight loss.

Kommentare zum Review

BM and DC have no conflict of interest; RT is on the speakers' bureau for Boehringer Ingelheim.

Mearns ES, et al. 2015 [48].

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)

Endpunkte:

- Change in HbA1c; Body Weight; Urinary (UTI) and Genital Tract Infection (GTI); Systolic Blood Pressure; Confirmed Hypoglycemia

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche bis Mai 2014; Datenbanken: MEDLINE and Cochrane CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 62 RCTs (n = 32,185 participants)

Charakteristika der Population:

Qualität der Studien:

- 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

Studienergebnisse:

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-1A (range:3.22-4.41 kg)

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

- 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

Anmerkung/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.

Kommentare zum Review

- *This work was supported by Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. (BIPI). The authors meet criteria for authorship as recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) and were fully responsible for all content and editorial decisions, and were involved in all stages of manuscript development. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.*
- *Competing Interests: CIC has received grant funding from Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals and Janssen Pharmaceuticals. No other authors have any conflicts germane to this manuscript to report. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.*

Mearns ES, et al. 2015 [47].

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

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 combination of metformin and SU.

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

Endpunkte:

- 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.)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis Mai 2014 (in Medline & Cochrane CENTRAL bibliographic databases)

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

Ergebnisse

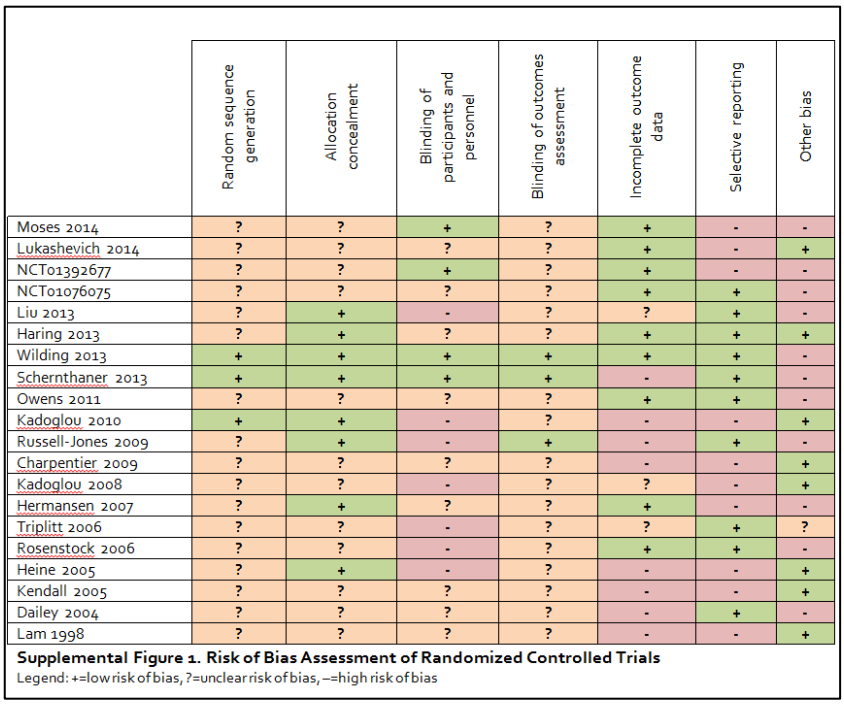
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 RCTs

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:



	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

Studienergebnisse:

- 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

Anmerkung/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.

Kommentare zum Review

Many of 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)3^6 or 84%).

- *Funding sources: This work was supported by Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.*

- *Competing interests: C.I.C. has received grant funding from Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals and Janssen Pharmaceuticals. The remaining authors have no competing interests to report.*

Liu FP, et al. 2015 [44].

Glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy is more efficacious than insulin glargine for poorly controlled type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of the present study was to compare the reported efficacy and safety of glucagon-like peptide-l receptor agonist (GLP-1RA) and insulin glargine (IGlar) for poorly controlled type 2 diabetes.

Methodik

Population:

- adult patients (≥18 years of age) with type 2 diabetes inadequately controlled by OADs

Intervention:

- exenatide or liraglutide as the supplemental therapy

Komparator:

- IGlar as the supplemental therapy

Endpunkte:

- HbA1c, body weight, blood lipids (total cholesterol [TC], triglyceride [TG], low-density lipoprotein [LDL], and high-density lipoprotein [HDL]), blood pressure (systolic blood pressure [SBP] and diastolic blood pressure [DBP]), safety outcomes (AE, SAE, hypoglycemic event, nasopharyngitis, headache, nausea, vomiting, diarrhea)

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7/1 587 (IGlar) and 1 606 (exenatide or liraglutide)
- 5 studies compared IGlar to exenatide, 2 compared to liraglutide

Qualität der Studien:

- no substantial difference in intention-to-treat (patients randomized) or modified intention-to-treat (randomized patients received at least one dose) analyses
- withdrawal rates: 8% to 15% for all trials, main reason: AE
- no risk of bias assessment of unpublished NCT0111735023 study

- none of the other six trials adopted blinding methods
- NCT0036033418 did not provide a detailed description of random sequence generation and allocation concealment
- no publication bias found

Studienergebnisse:

- Body weight
  - GLP-1RA showed significant advantage in decreasing body weight compared to IGlar (WMD, −4.08; 95% CI, −5.09 to −3.07) with a significant heterogeneity of I2 = 94%
  - sensitivity analysis without studies NCT00360334, NCT00935532,21 and NCT0111735023 (considerable difference in BMI and dosage of IGlar with the other studies might be the reasons for heterogeneity)
  - significantly greater decline in body weight with GLP-1RA (WMD, −3.97; 95% CI, −4.32 to −3.62; I2 = 0%)
- Safety
  - SAE uncommon and not significantly different
  - more gastrointestinal complications with GLP-1RA: nausea, diarrhea, vomiting
  - no difference in nasopharyngitis and headache
- Hypoglycemia events
  - severe hypoglycaemia events were rare
  - minor hypoglycemia less common for GLP-1RA

Anmerkung/Fazit der Autoren

GLP-1RA showed greater efficacy compared to IGlar for type 2 diabetes, and it may also prove beneficial for other diabetes-associated characteristics, including obesity, hypertension, and hyperlipidemia.

Amate JM, et al. 2015 [1].

Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane libarary database, Medline via Pubmed until 31 December 2013

Qualitätsbewertung der Studien:

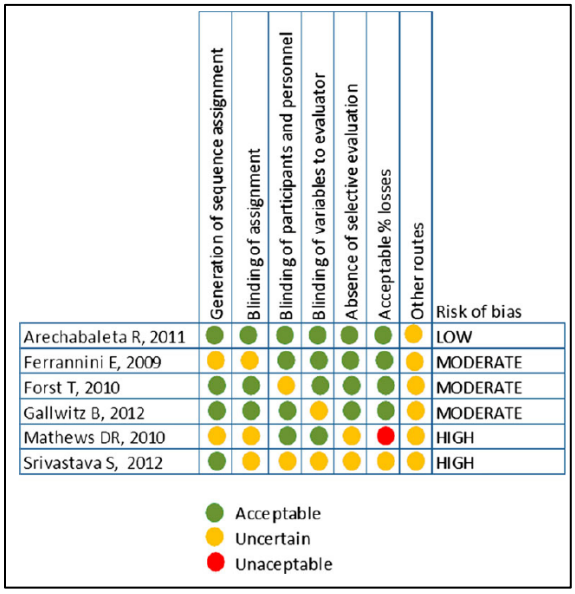
- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=5,637 patients)

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Dropouts because of lack of effectiveness
  - there are significantly fewer dropouts, 50%, in the glimepiride group compared with the iDPP4 group

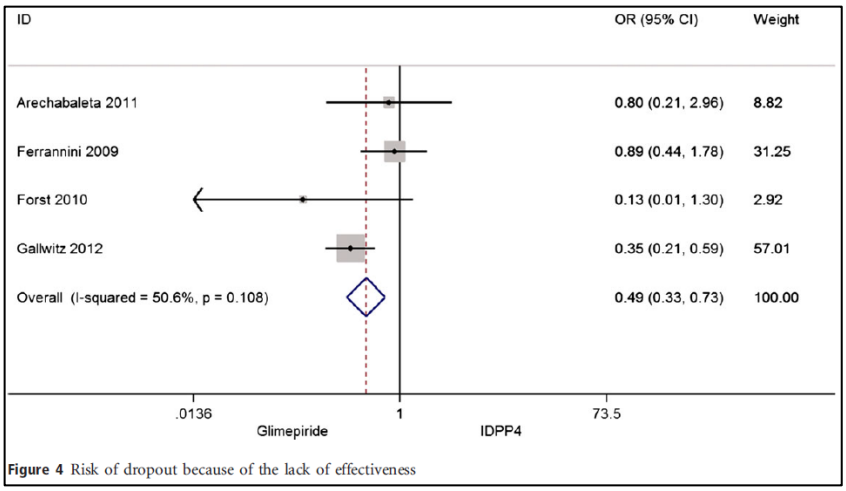


Figure 4 Risk of dropout because of the lack of effectiveness

- 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%).

Safety

- 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

Anmerkung/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.

Kommentare zum Review

- *All authors are employed of the governmental institutions that have been indicated. Apart from Jorge Gonzalez-Canudas MD, which is part-time employed of Labs. Silanes, authors have not financial interest in any of the drugs discussed in this study.*

3.4 Leitlinien

World Health Organization (WHO), 2018 [63].

Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- To consider the use of DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and TZDs as second- and third-line treatment after metformin and sulfonylurea for controlling hyperglycaemia in type 2 diabetes in non-pregnant adults, including whether these oral agents are preferable to insulin.
- To provide guidance regarding the use of insulin analogues for type 1 and type 2 diabetes.
- The scope has been limited to agents for glycaemic control because that field is a dynamic one and has seen more change in evidence and practice in recent years than have other aspects of diabetes management
- Evidence-based protocols for managing diabetes in primary health care, including managing CVD risk and screening for complications, are available in the WHO PEN 2013 and are not repeated in this guideline.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update of the WHO PEN recommendations on the choice of second- and third-line treatment for type 2 diabetes based
- WHO established three groups: WHO Guideline Steering Group, Guidelines Development Group and external Peer Review Group
- developed in accordance with the WHO Handbook for Guideline Development. In brief, the WHO Steering Group, in collaboration with the Guideline Development Group developed key questions and rated outcomes to identify those critical for the guideline development
- SR of the evidence were used to build Summary of Findings tables according GRADE
- Outcome rating for recommendations: development of outcome lists, then rating oft he Guideline Group if ist critical (rated 7-9), important (rated 4-6) or not important (rated 1-3)
- SR identified in Literatur search assessment with AMSTAR
- Deciding upon recommendations at Guideline Group met in Geneva in March 2017 on basis of evidence-to-decision tables incorporating Systematic reviews and GRADE tables

Recherche/Suchzeitraum:

- In Pubmed from 2006.
- Es existiert nur ein Datum für den Beginn des Suchzeitraums. Das Ende ist ausschließlich mit „current“ angegeben. Aus den eingeschlossenen Dokumenten kann auf das Jahr 2016 geschlossen werden.

LoE

The following levels of assessment of the evidence were used in the GRADE profiles:

Evidence level	Rationale
High ⊕⊕⊕⊕	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate ⊕⊕⊕O	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the effect and may change the estimate.
Low ⊕⊕OO	Further research is very likely to have an impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low ⊕OOO	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

The recommendations in these guidelines were graded into two categories:

- **A strong recommendation** is one for which the Guideline Group was confident that the desirable effects of adhering to the recommendation outweigh the undesirable effects.
- **A weak** or **conditional recommendation** is one for which the Guideline Group concluded that the desirable effects of adhering to the recommendation probably outweigh the undesirable effects, but the Guideline Group was not confident about these trade-offs.

Sonstige methodische Hinweise

- Ende des Suchzeitraums ist unklar.

Hypoglycaemic agents for second-line treatment in type 2 diabetes

Give a sulfonylurea to patients with type 2 diabetes who do not achieve glycaemic control with metformin alone or who have contraindications to metformin (strong recommendation, moderate quality evidence)

Remarks: Glibenclamide should be avoided in patients aged 60 years and older. Sulfonylureas with a better safety record for hypoglycaemia (e.g. gliclazide) are preferred in patients for whom hypoglycaemia is a concern (people who are at risk of falls, people who have impaired awareness of hypoglycaemia, people who live alone, people who drive or operate machinery as part of their job).

The WHO PEN protocol recommends a target fasting blood glucose of <7 mmol/L (126 mg/dl). However, an individualized approach is encouraged in setting the patient's target level for glycaemic control, taking into account their comorbidities, risks from medication side-effects and their likely benefit from tight glycaemic control in view of life expectancy.

The evidence summary for second-line treatment intensification (adding medicines to metformin) was obtained from the systematic review and network meta-analysis carried out by the Methods and Applications Group for Indirect Treatment Comparisons (MAGIC) for the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (6). The systematic review included 166 Randomized Controlled Trials (RCTs) that reported at least one of the outcomes of interest. The network meta-analysis included sulfonylureas, DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, TZDs and basal insulins, as well as bolus insulins, biphasic insulins, meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists (which were not of interest to the guidelines).

All evaluated hypoglycaemic agents added to metformin performed similarly in lowering HbA1c compared to placebo. DPP-4 inhibitors performed less well compared to sulfonylurea (mean difference 0.12%, 95% CI: 0.01, 0.24) and TZD (mean difference 0.19%, 95% CI: 0.05, 0.33). There was lower risk of severe hypoglycaemia with DPP-4 inhibitors (OR 0.14, 95%

CI: 0.07, 0.26) and SGLT-2 inhibitors (OR 0.09, 95% CI: 0.02, 0.44) compared to sulfonylurea. DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors were associated with weight loss, while TZDs and basal insulin were associated with weight gain. Evidence on quality of life and microvascular complications was not available. There were no significant differences for CVD incidence (myocardial infarction (MI) or stroke) or CVD mortality, but the network meta-analysis (NMA) model was not robust (very few events and a large number of trials with no events). In a separate analysis of patients at high risk of CVD, there was no significant difference in CVD mortality.

Hypoglycaemic agents for third-line treatment in type 2 diabetes

Introduce human insulin treatment to patients with type 2 diabetes who do not achieve glycaemic control with metformin and/or sulfonylurea (strong recommendation, very low-quality evidence)

If insulin is unsuitable, a DPP-4 inhibitor, SGLT-2 inhibitor or a TZD may be added (weak recommendation, very low-quality evidence)

Remark: Insulin treatment could be unsuitable when circumstances make its use difficult (e.g. persons who live alone and are dependent on others to inject them with insulin).

The evidence summary for third line treatment (medicines added to metformin and sulfonylurea) was obtained from a systematic review and network meta-analysis that was published in 2016 (12). Five trials evaluated triple therapy. The network meta-analysis included DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, TZDs, basal insulin (medicines of interest to this guideline) as well as meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, GLP-1 agonists, and basal-bolus insulin (medicines not of interest for these guidelines).

All drug classes lowered HbA1c to a similar extent. TZDs (mean difference: -0.86%, 95% CI: -0.25, -1.48) and basal insulin (mean difference: -0.86%, 95% CI: -0.18, -1.55) were the only two medicines that performed significantly better than placebo in lowering HbA1c. DPP-4 inhibitors (mean difference: -0.23kg, 95% CI: -0.46, 0.00) and SGLT-2 inhibitors (mean difference: -0.33kg, 95% CI: -0.59, -0.07) were associated with a lower body weight compared to TZDs. There were very few events of CVD mortality and no significant differences between treatments. Insufficient observations were available to generate evidence networks for CVD incidence. There were no data for the critical outcomes severe hypoglycaemia and quality of life.

Insulin

Use human insulin to control blood glucose levels in adults with type 1 diabetes, and in adults with type 2 diabetes for whom insulin is indicated (strong recommendation, low-quality evidence)

Remark: Recommendation 4 covers both short-acting (regular human insulin – RHI) and intermediate-acting human insulin (NPH insulin). The recommendation is strong because evidence of better effectiveness of insulin analogues is lacking and human insulin has a better resource-use profile.

Consider long-acting insulin analogues to control blood glucose levels in adults with type 1 or type 2 diabetes who have frequent severe hypoglycaemia with human insulin (weak recommendation, moderate-quality evidence for severe hypoglycaemia)

Remark: Recommendation 5 is a weak recommendation reflecting the lack of, or very low-quality, evidence for any of the long-term outcomes such as chronic diabetes complications and mortality, and the considerable higher costs for long-acting insulin analogues compared to intermediate-acting human insulin.

Summary of the evidence:

[…] The third systematic review evaluated long-acting insulin analogues versus NPH insulin for type 2 diabetes (42)

6. New drugs for type 2 diabetes: second-line therapy – science report. CADTH Therapeutic Review. 2017;4:1b (https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf, accessed 5 December 2017).

11. Tricco C, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. British Medical Journal. 2014;349:g5459.
12. 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.
13. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;(6):CD012161.
42. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;(2):CD005613.

Diabetes Canada, 2018 [9].

2018 Full guidelines

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines are intended to guide practice; inform general patterns of care; enhance diabetes prevention efforts in Canada; and reduce the burden of diabetes complications.

- Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update of the 2013 Clinical Practice Guidelines
- Expert Committee members evaluated the relevant literature. The studies used to develop and support each recommendation are cited beside the level of evidence.
- Executive Committee, Steering Committee and Expert Committee
- Each recommendation was reviewed by an Independent Methods Review member and had to be approved by the Steering Committee and Executive Committee, with 100% consensus.
- Only medications with Health Canada Notice of Compliance granted by September 15, 2017 were included in the recommendations
- After formulating new recommendations or modifying existing ones based on new evidence, each recommendation was assigned a grade from A through D
- Independent Methodological Review and External Peer Review

Recherche/Suchzeitraum:

- Literatur searches included literature published in September 2013 or later. For new topics, the search time frame included the literature published since 1990 or earlier where relevant.
- Es wird kein finales Datum der Suche genannt

LoE

Studies of treatment and prevention

- Level 1A Systematic overview or meta-analysis of high-quality RCTs
- Level 1B Non-randomized clinical trial or cohort study with indisputable results

- Level 2 RCT or systematic overview that does not meet Level 1 criteria
- Level 3 Non-randomized clinical trial or cohort study; systematic overview or meta-analysis of level 3 studies
- Level 4 Other

GoR

Table 2
Criteria for assigning grades of recommendations for clinical practice

Grade	Criteria
Grade A	The best evidence was at Level 1
Grade B	The best evidence was at Level 2
Grade C	The best evidence was at Level 3
Grade D	The best evidence was at Level 4 or consensus

Treatment of Newly Diagnosed People with Type 2 Diabetes

1. Healthy behaviour interventions should be initiated at diagnosis [Grade B, Level 2 (2)]. Metformin may be used at the time of diagnosis, in conjunction with healthy behaviour interventions [Grade D, Consensus].

2. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. JAMA 2012;308:2489– 96.

2. If glycemic targets are not achieved using healthy behaviour interventions alone within 3 months, antihyperglycemic therapy should be added to reduce the risk of microvascular complications [Grade A, Level 1A (3)]. Metformin should be chosen over other agents due to its low risk of hypoglycemia and weight gain [Grade A, Level 1A (19)], and long-term experience [Grade D, Consensus].

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837–53.
19. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;164:740–51.

3. If A1C values are ≥1.5% above target at diagnosis, initiating metformin in combination with a second antihyperglycemic agent should be considered to increase the likelihood of reaching target [Grade B, Level 2 (7–9)].

7. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, et al. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014;16:410–17.
8. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drugnaive type 2 diabetes. Diabetes Care 2016;39:353–62.
9. Gao W, Dong J, Liu J, et al. Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2014;16:179-85.

4. Individuals with metabolic decompensation (e.g. marked hyperglycemia, ketosis or unintentional weight loss) should receive insulin with or without metformin to correct the relative insulin deficiency [Grade D, Consensus].

Treatment Advancement in People with T2DM in Whom Glycemic Targets are Not Achieved with Existing Antihyperglycemic Medication

5. Dose adjustments to and/or addition of antihyperglycemic medications should be made in order to attain target A1C within 3 to 6 months [Grade D, Consensus].

6. If glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s), other classes of agents should be added to improve glycemic control. The choice should be individualized taking into account the information in Figure 1 [Grade B, Level 2 (19)].

19. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;164:740–51

7. In adults with type 2 diabetes with clinical CVD in whom glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s) and with an eGFR > 30 mL/min/1.73m^2, an anti-hyperglycemic agent with demonstrated CV outcome benefit should be added to reduce risk of:

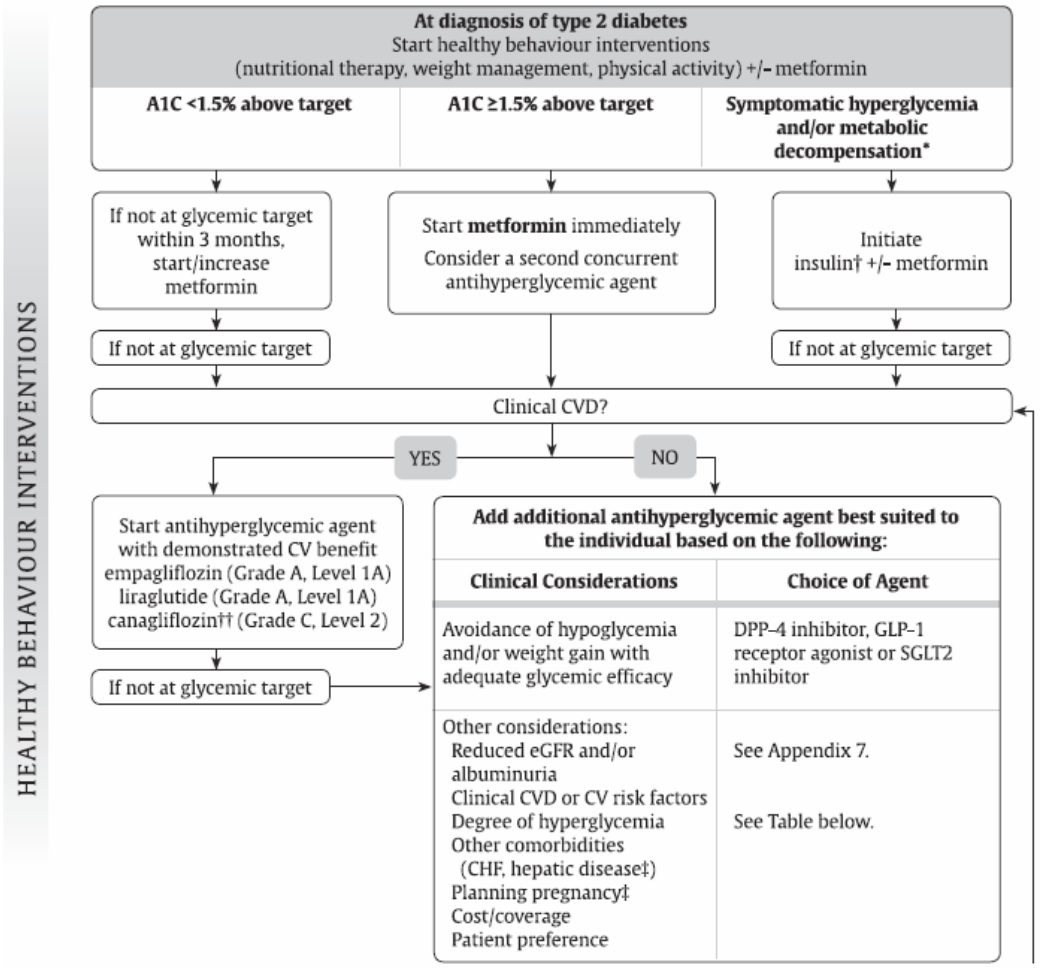
a. Major CV events [Grade A, Level 1A (53) for empagliflozin; Grade A, Level 1A (55) for liraglutide; Grade C, Level 2 (54) for canagliflozin]

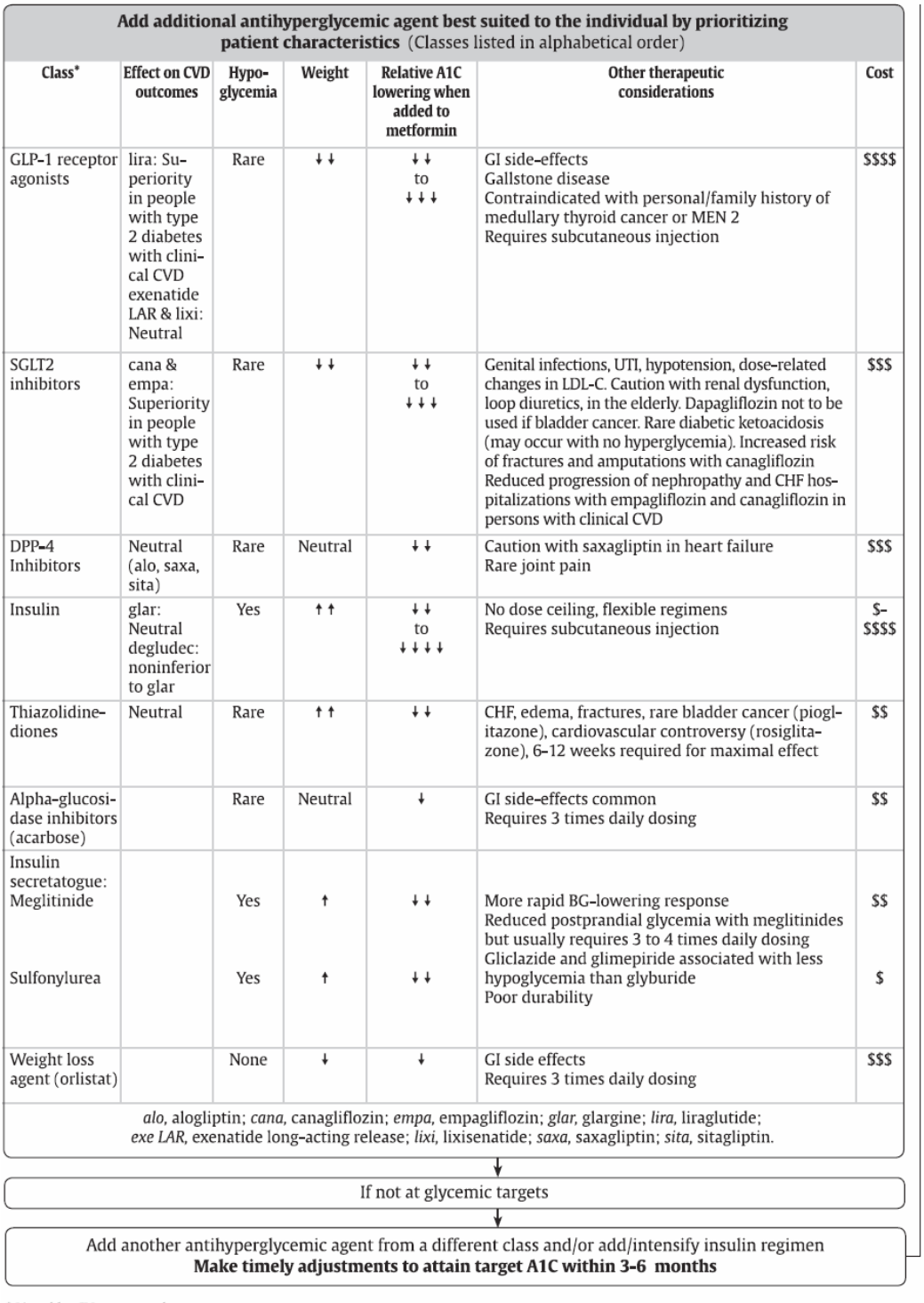
b. Heart failure hospitalization [Grade B, Level 2 (53) for empagliflozin; Grade C, Level 2 (54) for canagliflozin]

c. Progression of nephropathy [Grade B, Level 2 (141) for empagliflozin; Grade C, Level 3 (54) for canagliflozin].

53. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–28.
54. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;
55. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311–22.
56. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834–44.
114. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318(1):45–56.

Figure 1: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes.


HEALTHY BEHAVIOUR INTERVENTIONS
At diagnosis of type 2 diabetes
Start healthy behaviour interventions
(nutritional therapy, weight management, physical activity) +/- metformin
A1C <1.5% above target
A1C ≥1.5% above target
Symptomatic hyperglycemia and/or metabolic decompensation*
If not at glycemic target within 3 months, start/increase metformin
Start metformin immediately
Consider a second concurrent antihyperglycemic agent
Initiate insulin† +/- metformin
If not at glycemic target
If not at glycemic target
Clinical CVD?
YES
NO
Start antihyperglycemic agent with demonstrated CV benefit
empagliflozin (Grade A, Level 1A)
liraglutide (Grade A, Level 1A)
canagliflozin†† (Grade C, Level 2)
If not at glycemic target
Add additional antihyperglycemic agent best suited to the individual based on the following:
Clinical Considerations
Choice of Agent
Avoidance of hypoglycemia and/or weight gain with adequate glycemic efficacy
DPP-4 inhibitor, GLP-1 receptor agonist or SGLT2 inhibitor
Other considerations:
Reduced eGFR and/or albuminuria
Clinical CVD or CV risk factors
Degree of hyperglycemia
Other comorbidities (CHF, hepatic disease‡)
Planning pregnancy‡
Cost/coverage
Patient preference
See Appendix 7.
See Table below.



Add additional antihyperglycemic agent best suited to the individual by prioritizing patient characteristics (Classes listed in alphabetical order)

Class*	Effect on CVD outcomes	Hypo-glycemia	Weight	Relative A1C lowering when added to metformin	Other therapeutic considerations	Cost
GLP-1 receptor agonists	lira: Superiority in people with type 2 diabetes with clinical CVD exenatide LAR & lixi: Neutral	Rare	↓↓	↓↓ to ↓↓↓	GI side-effects Gallstone disease Contraindicated with personal/family history of medullary thyroid cancer or MEN 2 Requires subcutaneous injection	$$$$
SGLT2 inhibitors	cana & empa: Superiority in people with type 2 diabetes with clinical CVD	Rare	↓↓	↓↓ to ↓↓↓	Genital infections, UTI, hypotension, dose-related changes in LDL-C. Caution with renal dysfunction, loop diuretics, in the elderly. Dapagliflozin not to be used if bladder cancer. Rare diabetic ketoacidosis (may occur with no hyperglycemia). Increased risk of fractures and amputations with canagliflozin Reduced progression of nephropathy and CHF hospitalizations with empagliflozin and canagliflozin in persons with clinical CVD	$$$
DPP-4 Inhibitors	Neutral (alo, saxa, sita)	Rare	Neutral	↓↓	Caution with saxagliptin in heart failure Rare joint pain	$$$
Insulin	glar: Neutral degludec: noninferior to glar	Yes	↑↑	↓↓ to ↓↓↓↓	No dose ceiling, flexible regimens Requires subcutaneous injection	$-$$$$
Thiazolidinediones	Neutral	Rare	↑↑	↓↓	CHF, edema, fractures, rare bladder cancer (pioglitazone), cardiovascular controversy (rosiglitazone), 6-12 weeks required for maximal effect	$$
Alpha-glucosidase inhibitors (acarbose)		Rare	Neutral	↓	GI side-effects common Requires 3 times daily dosing	$$
Insulin secretatogue: Meglitinide		Yes	↑	↓↓	More rapid BG-lowering response Reduced postprandial glycemia with meglitinides but usually requires 3 to 4 times daily dosing	$$
Sulfonylurea		Yes	↑	↓↓	Gliclazide and glimepiride associated with less hypoglycemia than glyburide Poor durability	$
Weight loss agent (orlistat)		None	↓	↓	GI side effects Requires 3 times daily dosing	$$$

alo, alogliptin; *cana,* canagliflozin; *empa,* empagliflozin; *glar,* glargine; *lira,* liraglutide; *exe LAR,* exenatide long-acting release; *lixi,* lixisenatide; *saxa,* saxagliptin; *sita,* sitagliptin.

If not at glycemic targets

Add another antihyperglycemic agent from a different class and/or add/intensify insulin regimen
Make timely adjustments to attain target A1C within 3-6 months

* Listed by CV outcome data

8. In adults with type 2 diabetes without clinical CVD in whom glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s), incretin agents (DPP-4 inhibitors or GLP-1 receptor agonists) and/or SGLT2 inhibitors should be considered as add-on medication over insulin secretagogues, insulin and TZDs to improve glycemic control if lower risk of hypoglycemia and/or weight gain are priorities [Grade A, Level 1A (19,23,26,62,63,74)].

19. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;164:740–51.

23. Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012;14:810– 20.
26. Zhou JB, Bai L, Wang Y, et al. The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulfonylureas for patients with type 2 diabetes: Accumulated evidence from randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2016;70:132–41.
62. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy tometformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2015;109:378–88.
63. Foroutan N, Muratov S, Levine M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus systematic review and meta-analysis. ClinInvestMed2016;39:E48-62
74. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: A systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open Med 2012;6:e62–74.

9. For adults with type 2 diabetes with metabolic decompensation (e.g. marked hyperglycemia, ketosis or unintentional weight loss), insulin should be used [Grade D, Consensus].

10. Insulin may be used at any time in the course of type 2 diabetes [Grade D, Consensus]. In people not achieving glycemic targets on existing noninsulin antihyperglycemic medication(s), the addition of a once-daily basal insulin regimen should be considered over premixed insulin or bolus only regimens, if lower risk of hypoglycemia and/or weight gain are priorities [Grade B, Level 2 (101)].

101. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736–47

12. In adults with type 2 diabetes receiving insulin, doses should be adjusted and/or additional antihyperglycemic medication(s) (noninsulin and/or bolus insulin) should be added if glycemic targets are not achieved [Grade D, Consensus].

a. A GLP-1 receptor agonist should be considered as add-on therapy [Grade A, Level 1A (87,97)], before initiating bolus insulin or intensifying insulin to improve glycemic control with weight loss and a lower hypoglycemia risk compared to single or multiple bolus insulin injections [Grade A, Level 1A (25,98,99)].

b. An SGLT2 inhibitor should be considered as add-on therapy to improve glycemic control with weight loss and lower hypoglycemic risk compared to additional insulin [Grade A, Level 1A (27,93,94)].

c. A DPP-4 inhibitor may be considered as add-on therapy to improve glycemic control without weight gain or increased hypoglycemia risk compared to additional insulin [Grade B, Level 2 (27,91)].

25. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). Diabetes Obes Metab 2014;16:636– 44.
27. Min SH, Yoon JH, Hahn S, et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review with indirect comparison meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2016;33:
87. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2011;154:103–12.
91. Zinman B, Ahren B, Neubacher D, et al. Efficacy and cardiovascular safety of linagliptin as an add-on to insulin in type 2 diabetes: A pooled comprehensive post hoc analysis. Can J Diabetes 2016;40:50–7.
93. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:1815–23.
94. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: Efficacy and safety over 2 years. Diabetes Obes Metab 2014;16:124–36.
97. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2015;17:1056–64.
98. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. Diabetes Care 2016;39:1318–28.

99. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. 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;384:2228– 34.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 [59].

Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes

Leitlinienorganisation/Fragestellung

In adults with type 2 diabetes what is the evidence that

- metformin or sulphonylureas,
- alpha-glucosidase inhibitors or thiazolidinediones,
- DPP-4 inhibitors or GLP-1 receptor agonists,
- SGLT2 inhibitors or
- insulin

affect mortality, cardiovascular morbidity and mortality, microvascular morbidity, HbA1c, weight, hypoglycaemia and other adverse events?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- rapid systematic literature review based on a series of structured key questions
- AHRQ reviews plus NICE guidelines plus systematic review of primary literature
- SIGN methodological checklists used for critical appraisal, specialist review, public consultation
- members declare all financial interests, whether direct or indirect

Recherche/Suchzeitraum:

- 2011-2016

LoE/GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND 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
RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation). The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation. Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For **'strong'** recommendations on interventions that **'should'** be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For **'strong'** recommendations on interventions that **'should not'** be used, the guideline development group is confident that, for the vast **majority** of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For **'conditional'** recommendations on interventions that should be **'considered'**, the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD-PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Sonstige methodische Hinweise

- no process of consensus described

4 Metformin

R: Metformin should be considered as the first-line oral treatment option for people with type 2 diabetes. (GoR conditional)

5 Sulphonylureas

R: Sulphonylureas should be considered as first-line oral agents in people who are intolerant of, or have contraindications to metformin. (GoR conditional)

R: Sulphonylureas should be considered as add-on second-line treatment to other oral therapies and may be useful in triple oral therapy. (GoR conditional)

Sulphonylurea therapy is associated with hypoglycaemia (caution should be taken in the elderly) and weight gain.

6 Thiazolidinediones

6.1 PIOGLITAZONE

R: Pioglitazone should be considered, usually as dual or triple therapy, for lowering HbA1c. (GoR conditional)

R: Pioglitazone should not be used in patients with heart failure. (GoR strong)

R: The risk of fracture should be considered during long-term use of pioglitazone. (GoR conditional)

Patients prescribed pioglitazone should be made aware of the increased risk of peripheral oedema, heart failure, weight gain, bladder cancer and fractures.

6.2 ROSIGLITAZONE

In September 2010 the European Medicines Agency (EMA) completed a review of rosiglitazone containing medicines at the request of the European Commission, following reports of an increase in the risk of cardiovascular problems with rosiglitazone. The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) concluded that the benefits of rosiglitazone did not outweigh its risks, and that the marketing authorisation for all rosiglitazone-containing medicines should be suspended across the European Union (EU). The marketing authorisation for Avandia (rosiglitazone) in the EU was suspended on 11 July 2015 when the holder of the MA decided not to apply for a renewal. Further information can be found on the EMA website (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/06/WC500208350.pdf).

In February 2011 the U.S. Food and Drug Administration (FDA) notified the public that information on the cardiovascular risks of rosiglitazone has been added to the physician labelling and patient Medication Guide. Following re-evaluation of contemporary evidence on the cardiovascular safety of rosiglitazone, restrictions on its use were reduced in 2013 and, ultimately, removed in 2015. From December 2015, distribution of rosiglitazone-containing medicines is no longer restricted in the USA. Further details are available on the FDA website (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm).

7 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

R: DPP-4 inhibitors should be considered, usually as dual or triple therapy, for lowering HbA1c. (GoR conditional)

8 Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors

R: SGLT2 inhibitors should be considered as an add-on therapy to metformin in people with type 2 diabetes. (GoR conditional)

R: In individuals with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, SGLT2 inhibitors with proven cardiovascular benefit (currently empagliflozin and canagliflozin) should be considered. (GoR conditional)

9 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

R: GLP-1 receptor agonist therapy should be considered in people with a body mass index of ≥30 kg/m2 (or ethnicity-adjusted equivalent) in combination with oral glucose-lowering drugs

or basal insulin (or both) as third- or fourth-line treatment, when adequate glycaemic control has not been achieved with these drugs.

R: GLP-1 receptor agonist therapy should be considered as an alternative to insulin in people for whom treatment with combinations of oral glucose-lowering drugs has been inadequate. (GoR conditional)

R: For individuals with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, GLP-1 receptor agonist therapies with proven cardiovascular benefit (currently liraglutide) should be considered. (GoR conditional)

10 Insulin

10.1 CONTINUING ORAL AGENTS WHEN INITIATING BASAL INSULIN

R: Oral metformin therapy should be continued when insulin therapy is initiated to maintain or improve glycaemic control. (GoR strong)

Consider stopping or reducing sulphonylurea therapy when insulin therapy is initiated. The benefits and risks of continuing other glucose-lowering agents should also be reviewed at this time on an individualised basis.

10.2 CHOOSING BASAL INSULIN

R: Once-daily bedtime NPH insulin should be used when adding insulin to metformin. (GoR strong) Basal insulin analogues should be considered according to hypoglycaemia risk, for example in those who suffer from recurrent episodes of hypoglycaemia or require assistance with insulin injections. (GoR conditional)

Careful clinical judgement must be applied to ensure insulin therapy is not delayed inappropriately.

10.3 INSULIN INITIATION AND INTENSIFICATION

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

10.3.1 INTENSIFYING WITH PREMIXED PREPARATIONS

Aim to optimise insulin dose and regimen to achieve target glycaemia while minimising the risk of hypoglycaemia and weight gain.

10.3.2 INTENSIFYING WITH RAPID-ACTING INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN

R: Soluble human insulin or rapid-acting insulin analogues can be used when intensifying insulin regimens to improve or maintain glycaemic control. (GoR conditional)

Referenzen aus Leitlinien
Referenzen
Referenzen
Referenzen

Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien:

Qaseem A et al. 2017 [56].

Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The purpose of this ACP guideline is to present the updated evidence regarding the oral pharmacologic treatment of (all adults with) type 2 diabetes; it replaces the 2012 ACP guideline on the same topic.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Systematic AHRQ literature review (5) based on a series of key questions, systematic review of primary literature
- Jadad and Downs and Black methodological checklists used for critical appraisal
- Meta-analysis conducted if feasible, peer review, public consultation, all financial interests of the members discussed and managed

5. Bolen S, et al. Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review no. 173. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under contract no. 290-2012-00007-I.) Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.

Recherche/Suchzeitraum:

- April 2009 through March 2015 and updated through December 2015

LoE/GoR

Table 1. The American College of Physicians' Guideline Grading System*

Quality of Evidence	Strength of Recommendation	
	Benefits Clearly Outweigh Risks and Burden or Risks and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden
High	Strong	Weak
Moderate	Strong	Weak
Low	Strong	Weak
Insufficient evidence to determine net benefits or risks		

* Adopted from the classification developed by the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) workgroup.

Sonstige methodische Hinweise

- no process of consensus described

Recommendation 1: ACP recommends that clinicians prescribe metformin to patients with type 2 diabetes when pharmacologic therapy is needed to improve glycemic control. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence)

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.

Table 1 contain further details about the comparative effectiveness and safety evidence.

Appendix Table 1. Summary of Clinical Outcomes for Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Intervention*, by Outcome	Strength of Evidence	Studies, *n*	Summary†
All-cause mortality			
Monotherapy vs. monotherapy			
Metformin vs. pioglitazone	Low	5	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin vs. rosiglitazone	Low	4	Metformin favored
Metformin vs. SU (shorter-duration studies)	Low	4	Neither favored for short-term mortality
Metformin vs. SU (longer-duration studies)	Low	9	Metformin favored for long-term mortality
Metformin vs. DPP-4 inhibitors	Low	6	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin vs. SGLT-2 inhibitors	Low	4	Neither treatment favored
Pioglitazone vs. DPP-4 inhibitors	Low	2	Neither treatment favored
SU vs. DPP-4 inhibitors	Low	1	DPP-4 inhibitors favored for short-term mortality
Metformin vs. metformin combination			
Metformin vs. metformin + rosiglitazone	Low	6	Metformin monotherapy favored: OR, 2.51 (95% CI, 0.66-9.52) ‡
Metformin vs. metformin + SU	Low	5	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin vs. metformin + DPP-4 inhibitors (<2 y)	Low	14	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin vs. metformin + SGLT-2 inhibitors (shorter duration)	Low	6	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin vs. metformin + SGLT-2 inhibitors (long-duration studies)	Low	2	Neither treatment favored
Combination vs. combination			
Metformin + rosiglitazone vs. metformin + SU	Low	3	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin + SU vs. metformin + DPP-4 inhibitors (longer duration)	Low	6	Metformin + DPP-4 inhibitors favored for long-term mortality: OR, 0.64 (CI, 0.27-1.52) ‡
Metformin + SU vs. metformin + SGLT-2 inhibitors (longer duration)	Low	3	Neither treatment favored for long-term mortality
Metformin + DPP-4 inhibitors vs. metformin + SGLT-2 inhibitors	Low	2	Neither favored for short-term mortality
Cardiovascular mortality			
Monotherapy vs. monotherapy			
Metformin vs. pioglitazone	Low	2	Neither treatment favored
Metformin vs. rosiglitazone	Low	1	Neither treatment favored
Metformin vs. SU (longer-duration studies)	Moderate§	5	Metformin favored; range in RR from RCTs, 0.6-0.7; adjusted HR from observational studies, 0.6-0.9
Metformin vs. DPP-4 inhibitors	Low	3	DPP-4 inhibitors favored for short-term mortality
Rosiglitazone vs. SU (longer-duration studies)	Low	1	Rosiglitazone favored
Metformin vs. metformin combination			
Metformin vs. metformin + rosiglitazone	Low	5	Metformin favored for short-term mortality
Metformin vs. metformin + DPP-4 inhibitor	Low	7	Metformin + DPP-4 inhibitors favored for short-term mortality
Combination vs. combination			
Metformin + SU vs. metformin + DPP-4 inhibitors (104 wk follow-up)	Low	5	Metformin + DPP-4 inhibitors favored for long-term CVD mortality
Metformin + SU vs. metformin + SGLT-2 inhibitor (longer-duration studies)	Low	2	Metformin + SGLT-2 inhibitors favored
Cardiovascular morbidity			
Monotherapy vs. monotherapy			
Metformin vs. rosiglitazone	Low	5	Metformin favored for long-term CVD morbidity
Metformin vs. pioglitazone	Low	5	Neither treatment favored
Metformin vs. SU	Low	7	Metformin favored for long-term CVD morbidity; range in RR from RCTs, 0.7-1.6; adjusted HR from observational studies, 0.3-0.9
Rosiglitazone vs. SU	Low	4	SU favored for long-term CVD morbidity
Pioglitazone vs. SU	Low	3	Pioglitazone favored for short-term CVD morbidity
SU vs. DPP-4 inhibitors	Low	2	DPP-4 inhibitor favored for short-term CVD morbidity
Metformin vs. metformin combination			
Metformin vs. metformin + rosiglitazone (shorter duration)	Low	6	Metformin favored for short-term CVD morbidity
Metformin vs. metformin + SU (shorter duration)	Low	1	Metformin favored for short-term CVD morbidity
Metformin vs. metformin + SGLT-2 inhibitor (shorter duration)	Low	1	Metformin favored for short-term CVD
Combination vs. combination			
Metformin + pioglitazone vs. metformin + DPP-4 inhibitor (shorter duration)	Low	2	Metformin + DPP-4 inhibitor favored for short-term cardiovascular morbidity
Metformin + rosiglitazone vs. metformin + DPP-4 inhibitor (shorter duration)	Low	2	Metformin + rosiglitazone favored for short-term CVD morbidity
Metformin + SU vs. metformin + DPP-4 inhibitor (long-term nonfatal MI)	Low	2	Metformin + DPP-4 inhibitor favored for long-term nonfatal MI
Metformin + SU vs. metformin + SGLT-2 inhibitor (long-term)	Low	1	Neither favored

(Continued on following page)

Appendix Table 1–Continued

Intervention*, by Outcome	Strength of Evidence	Studies, *n*	Summary†
Nephropathy			
Monotherapy vs. monotherapy			
Metformin vs. SU (shorter-duration studies)	Low	4	Metformin favored
TZD vs. SU (mainly shorter-duration studies)	Low	7	TZD favored for short-term nephropathy outcomes
SU vs. DPP-4 inhibitors (shorter-duration study)	Low	1	Neither treatment favored
Metformin vs. metformin combination			
Metformin + TZD vs. metformin + SU (shorter-duration study)	Low	2	Metformin + TZD favored
Metformin + TZD vs. metformin + DPP-4 (shorter-duration study)	Low	1	Neither treatment favored
Neuropathy			
Metformin vs. metformin + DPP-4 inhibitor (shorter-duration study)	Low	1	Metformin favored
Metformin + TZD vs. metformin + SU (shorter-duration study)	Low	1	Neither treatment favored

CVD = cardiovascular disease; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; HR = hazard ratio; MI = myocardial infarction; OR = odds ratio; RCT = randomized, controlled trial; RR = relative risk; SGLT-2 = sodium-glucose cotransporter-2; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
* Only comparisons that were evaluated by at least 1 randomized controlled trial are listed. All other comparisons were considered to have insufficient evidence due to a lack of available evidence. Unless otherwise specified, conclusions for the clinical outcomes are short term (1 y or shorter), because few longer-duration studies evaluated this outcome.
† Unless otherwise specified, the estimates are the pooled mean between-group differences (95% CIs).
‡ Effect is not statistically significant.
§ Grade given by the evidence reviewers. The Clinical Guidelines Committee reviewed the individual studies and found the 2 trials to be underpowered, with no significant reductions in cardiovascular mortality with metformin versus sulfonylureas, and therefore considered the quality of evidence to be low.

Harms

- Metformin: increased risk for gastrointestinal side effects
- Sulfonylureas: increased risk for hypoglycemia compared with other drugs
- Thiazolidinediones: increased risk for heart failure
- SGLT-2 inhibitors: increased genital mycotic infections

Clinical Considerations

- Nonpharmacologic therapy includes dietary modifications, regular exercise, lifestyle modifications, and weight loss.
- Management of type 2 diabetes often involves pharmacologic and nonpharmacologic therapies and includes patient education, evaluation, patient self-management for microvascular and macrovascular complications, treatment of hyperglycemia, and minimization of cardiovascular and other long-term risk factors.
- Initiation of pharmacologic therapy is an important approach for the effective management of type 2 diabetes when weight loss or lifestyle modification fails.
- Metformin monotherapy effectively decreases glycemic levels when used in monotherapy and combination therapy with a second agent. Metformin also reduces body weight.
- Although combination therapy reduces HbA1c levels more effectively than monotherapy, it is associated with more adverse events.
- The DPP-4 inhibitors saxagliptin and alogliptin may increase the risk for heart failure, especially in patients who already have heart or kidney disease.
- Metformin is considered safe for patients with mild chronic kidney disease and some patients with moderate kidney impairment (but is contraindicated in those with an estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m2).

COMPARATIVE BENEFITS OF ORAL MEDICATIONS FOR TYPE 2 DIABETES

Evidence from new studies (52 randomized, controlled trials and 13 observational studies, mostly 1 year or less in duration) was either low quality or insufficient for evaluating clinical outcomes, such as mortality, cardiovascular mortality and morbidity, retinopathy, nephropathy, and neuropathy.

- All-Cause Mortality

8. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al; SPREADDIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Diabetes Care. 2013;36:1304-11.
9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355: 2427-43.
10. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. Diabetologia. 2010;53:2546-53.
11. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J. 2011;32:1900-8.
12. Wheeler S, Moore K, Forsberg CW, Riley K, Floyd JS, Smith NL, et al. Mortality among veterans with type 2 diabetes initiating metformin, sulfonylurea or rosiglitazone monotherapy. Diabetologia. 2013;56:1934-43.
13. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. Diabetes Obes Metab. 2012;14: 803-9.
14. Corrao G, Romio SA, Zambon A, Merlino L, Bosi E, Scavini M. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67:289-99.
15. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. Acta Diabetol. 2009;46:145-54.
16. Wang CP, Lorenzo C, Espinoza SE. Frailty attenuates the impact of metformin on reducing mortality in older adults with type 2 diabetes. J Endocrinol Diabetes Obes. 2014;2:1031.

- Cardiovascular Mortality

8 – 11 und 16 (siehe oben)
17. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. Diabet Med. 2005;22:497-502.

- Cardiovascular and Cerebrovascular Morbidity

8 – 16 (siehe oben)

- Retinopathy, Nephropathy, and Neuropathy

All randomized, controlled trials were short term, and evidence for all comparisons was insufficient or low quality, thus inconclusive for these outcomes.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [55].

Type 2 diabetes in adults: management (last updated May 2017)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

4.5.1 Pharmacological management of blood glucose levels

- Which pharmacological blood glucose-lowering therapies should be used as monotherapy to control blood glucose levels in people with type 2 diabetes?
- Which pharmacological blood glucose-lowering therapies should be used as part of dual therapy to control blood glucose levels in people with type 2 diabetes?
- Which pharmacological blood glucose-lowering therapies should be used as part of triple therapy to control blood glucose levels in people with type 2 diabetes?
- What are the long-term effects of pharmacological interventions to control blood glucose levels in people with type 2 diabetes, including adverse events and impact on development of microvascular and macrovascular complications?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Grundlage der Leitlinie: guideline update [2015] systematic reviews for each clinical question followed the review protocols,

full list of guideline development group declarations of interest

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.

Minor changes since publication: In January 2018, footnotes were added with links to MHRA warnings about sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors. These changes can be seen in the short version of the guideline (https://www.nice.org.uk/guidance/NG28).

Recherche/Suchzeitraum:

- searches undertaken between July 2012 and June 2013, re-run searches in June 2014

Sonstige methodische Hinweise

- Es liegen umfangreiche Anhänge mit Evidenztabellen, GRADE-Tabellen und Metaanalysen vor. Auf eine Darstellung dieser Inhalte in dieser Synopse wurde auch wegen des länger zurückliegenden Recherchezeitraums verzichtet

Drug treatment

Recommendations in this section that cover dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetics and sulfonylureas refer to each of these groups of drugs at a class level.

1.6.17 For adults with type 2 diabetes, discuss the benefits and risks of drug treatment, and the options available. Base the choice of drug treatment(s) on:

- the effectiveness of the drug treatment(s) in terms of metabolic response
- safety (see Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [MHRA] guidance) and tolerability of the drug treatment(s)
- the person's individual clinical circumstances, for example, comorbidities, risks from polypharmacy
- the person's individual preferences and needs
- the licensed indications or combinations available
- cost (if 2 drugs in the same class are appropriate, choose the option with the lowest acquisition cost). [new 2015]

Rescue therapy at any phase of treatment

1.6.18 If an adult with type 2 diabetes is symptomatically hyperglycaemic, consider insulin (see recommendations 1.6.32–1.6.34) or a sulfonylurea, and review treatment when blood glucose control has been achieved. [new 2015]

Initial drug treatment

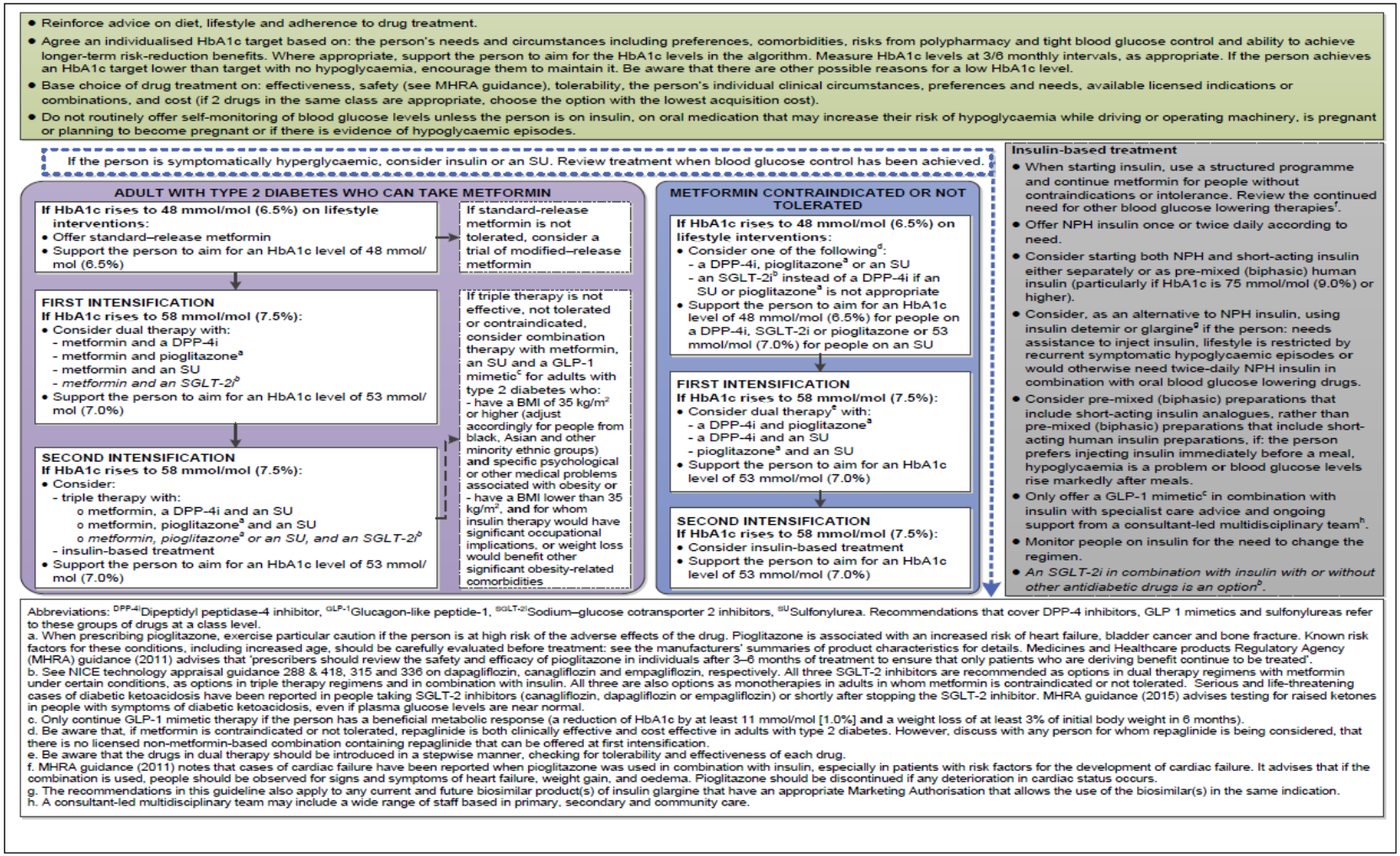
1.6.19 Offer standard-release metformin as the initial drug treatment for adults with type 2 diabetes. [new 2015]

1.6.20 Gradually increase the dose of standard-release metformin over several weeks to minimise the risk of gastrointestinal side effects in adults with type 2 diabetes. [new 2015]

1.6.21 If an adult with type 2 diabetes experiences gastrointestinal side effects with standard-release metformin, consider a trial of modified-release metformin. [new 2015]

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes



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.

'Type 2 diabetes in adults: management', NICE guideline NG28. Published December 2015, last updated April 2017.

© National Institute for Health and Care Excellence 2015. All rights reserved.

1.6.22 In adults with type 2 diabetes, review the dose of metformin if the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is below 45 ml/minute/1.73m2:

- Stop metformin if the eGFR is below 30 ml/minute/1.73m2.
- Prescribe metformin with caution for those at risk of a sudden deterioration in kidney function and those at risk of eGFR falling below 45 ml/minute/1.73m2. [2015]

1.6.23 In adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated, consider initial drug treatment[3] with:

- a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor or
- pioglitazone[4]or
- a sulfonylurea. [new 2015]

1.6.24 In adults with type 2 diabetes, do not offer or continue pioglitazone[4] if they have any of the following:

- heart failure or history of heart failure
- hepatic impairment
- diabetic ketoacidosis
- current, or a history of, bladder cancer
- uninvestigated macroscopic haematuria. [new 2015]

Treatment with sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors[5],[6] may be appropriate for some adults with type 2 diabetes if metformin is contraindicated or not tolerated (see NICE's guidance on canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes).

First intensification of drug treatment

1.6.25 In adults with type 2 diabetes, if initial drug treatment with metformin has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider dual therapy with:

- metformin and a DPP-4 inhibitor or
- metformin and pioglitazone[4]or
- metformin and a sulfonylurea. [new 2015]

1.6.26 In adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated and initial drug treatment has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider dual therapy[7] with:

- a DPP-4 inhibitor and pioglitazone[4]or
- a DPP-4 inhibitor and a sulfonylurea or
- pioglitazone[4]and a sulfonylurea. [new 2015]

Treatment with combinations of medicines including sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors [5],[6] may be appropriate for some people with type 2 diabetes; see the NICE guidance on canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes and empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes.

Second intensification of drug treatment

1.6.27 In adults with type 2 diabetes, if dual therapy with metformin and another oral drug (see recommendation 1.6.25) has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider either:

- triple therapy with:
- metformin, a DPP-4 inhibitor and a sulfonylurea or
- metformin, pioglitazone[4]and a sulfonylurea or
- starting insulin-based treatment (see recommendations 1.6.32–1.6.34). [new 2015]

1.6.28 If triple therapy with metformin and 2 other oral drugs (see recommendation 1.6.27) is not effective, not tolerated or contraindicated, consider combination therapy with metformin, a sulfonylurea and a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetic for adults with type 2 diabetes who:

- have a BMI of 35 kg/m2 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/m2and:
- for whom insulin therapy would have significant occupational implications or
- weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities. [new 2015]

1.6.29 Only continue GLP-1 mimetic therapy if the person with type 2 diabetes has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 11 mmol/mol [1.0%] in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight in 6 months). [2015]

1.6.30 In adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated, and if dual therapy with 2 oral drugs (see recommendation 1.6.26) has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider insulin-based treatment (see recommendations 1.6.32–1.6.34). [new 2015]

1.6.31 In adults with type 2 diabetes, only offer a GLP-1 mimetic in combination with insulin with specialist care advice and ongoing support from a consultant-led multidisciplinary team[8]. [new 2015]

Treatment with combinations of medicines including SGLT-2 inhibitors[5],[6] may be appropriate for some people with type 2 diabetes; see the NICE guidance on canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes and empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes.

Insulin-based treatments

1.6.32 When starting insulin therapy in adults with type 2 diabetes, use a structured programme employing active insulin dose titration that encompasses:

- injection technique, including rotating injection sites and avoiding repeated injections at the same point within sites
- continuing telephone support
- self-monitoring

- dose titration to target levels
- dietary understanding
- DVLA guidance (At a glance guide to the current medical standards of fitness to drive)
- management of hypoglycaemia
- management of acute changes in plasma glucose control
- support from an appropriately trained and experienced healthcare professional. [2015]

1.6.33 When starting insulin therapy in adults with type 2 diabetes, continue to offer metformin for people without contraindications or intolerance. Review the continued need for other blood glucose lowering therapies[9]. [new 2015]

1.6.34 Start insulin therapy for adults with type 2 diabetes from a choice of a number of insulin types and regimens:

- Offer NPH insulin injected once or twice daily according to need.
- Consider starting both NPH and short-acting insulin (particularly if the person's HbA1c is 75 mmol/mol [9.0%] or higher), administered either:
- separately or
- as a pre-mixed (biphasic) human insulin preparation.
- Consider, as an alternative to NPH insulin, using insulin detemir or insulin glargine[10] if:
- the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of insulin detemir or insulin glargine[10] would reduce the frequency of injections from twice to once daily or
- the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes or
- the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral 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:
  - a person prefers injecting insulin immediately before a meal or
  - hypoglycaemia is a problem or
  - blood glucose levels rise markedly after meals. [2015]

1.6.35 Consider switching to insulin detemir or insulin glargine[10] from NPH insulin in adults with type 2 diabetes:

- who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia or
- who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached or
- who cannot use the device needed to inject NPH insulin but who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to one of the long-acting insulin analogues was made or
- who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to one of the long-acting insulin analogues would reduce the number of daily injections. [2015]

1.6.36 Monitor adults with type 2 diabetes who are on a basal insulin regimen (NPH insulin, insulin detemir or insulin glargine[10]) for the need for short-acting insulin before meals (or a pre-mixed [biphasic] insulin preparation). [2015]

1.6.37 Monitor adults with type 2 diabetes who are on pre-mixed (biphasic) insulin for the need for a further injection of short-acting insulin before meals or for a change to a basal bolus regimen with NPH insulin or insulin detemir or insulin glargine[10], if blood glucose control remains inadequate. [2015]

Treatment with combinations of medicines including SGLT-2 inhibitors[5],[6] may be appropriate for some people with type 2 diabetes; see the NICE guidance on canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes and empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes.

[3] 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.
[4] 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'.
[5] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) guidance (2017) warned that canagliflozin may increase the risk of lower-limb amputation (mainly toes) in people with type 2 diabetes. At the time of publication (March 2017) evidence did not show an increased risk for dapagliflozin and empagliflozin, but the MHRA advised that the risk may be a class effect.
[6] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) guidance (2016) warned that serious, life-threatening, and fatal cases of diabetic ketoacidosis have been reported rarely in people taking an SGLT-2 inhibitor (a substantial proportion of the cases concerned off-label use in people with type 1 diabetes, which is not recommended). In several cases, blood glucose levels were only moderately elevated. The MHRA advised that healthcare professionals should test for raised ketones in people with ketoacidosis symptoms who are receiving an SGLT-2 inhibitor, even if their plasma glucose levels are near-normal.
[7] Be aware that the drugs in dual therapy should be introduced in a stepwise manner, checking for tolerability and effectiveness of each drug.
[8] A consultant-led multidisciplinary team may include a wide range of staff based in primary, secondary and community care.
[9] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (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.
[10] 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.

Redmon B, et al., 2014 [58].

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)

Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides a comprehensive approach to the diagnosis and management of T2DM in adults ages 18 and older. Management recommendations will include nutrition therapy, physical activity, self-management approaches and pharmacologic therapy, as well as the prevention and diagnosis of diabetes-associated complications and risk factors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematic evidence review divided into two stages to identify systematic reviews, (stage I) and randomized controlled trials, meta-analysis and other literature (stage II)
- Where there are work group members with identified potential conflicts, these are disclosed and discussed at the initial work group meeting. These members are expected to recuse themselves from related discussions or authorship of related recommendations, as directed by the Conflict of Interest committee or requested by the work group.

Recherche/Suchzeitraum:

- searches undertaken from January 1, 2004, through May 31, 2014

LoE/GoR

- the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology adopted

Sonstige methodische Hinweise

- no process of consensus described

6 Metformin

A clinician should initiate metformin as first-line pharmacotherapy for patients with T2DM, unless medically contraindicated. (High/Strong)

Benefits: Metformin may reduce A1c by 1-1.5%, rarely causes hypoglycemia when used as monotherapy and does not cause weight gain. It is a low-cost, oral medication with a long track record of accumulated patient experience and safety, and it has a beneficial lipid effect. Metformin can also be used in combination with all other glucose-lowering agents. Improved microvascular and macrovascular outcomes have been demonstrated in large clinical trials. In UKPDS, obese patients treated with metformin had reduced complications and overall mortality.

Harms: The most common side effects are diarrhea, gas and nausea. These side effects can be attenuated by initiating metformin at a low dose and increasing gradually over several weeks or months up to the maximum effective dose. The risk of lactic acidosis, a rare but potentially life-threatening condition, may be increased due to metformin but data are controversial. Conditions that predispose patients to hypoxemia, such as symptomatic CHF or COPD can increase the risk of lactic acidosis. The kidneys clear metformin, and the product label contraindications relate to specific creatinine thresholds. However, other data indicate that metformin seems safe and can be initiated in labeled doses if the GFR is above 45 ml/min, with close monitoring of renal function and continued treatment unless the GFR falls to < 30 ml/min. Metformin should be stopped before surgery or contrast studies with radiographic dye injection for at least 48 hours and until adequate post-event renal function is documented. Long-term metformin use has been associated with vitamin B12 deficiency.

Benefits-Harms Assessment: The benefits of metformin outweigh the harms for most patients. Monitoring of renal function and conditions that may predispose to lactic acidosis reduce the potential risk. Metformin alone may not be sufficient to achieve recommended blood glucose goals in patients presenting with severe hypoglycemia.

Relevant Resources (nur ergänzend relevante detailliert)

Al-Shareef, 2012; Lipska, 2011; Saenz, 2005; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a
Salpeter SR, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010;(4):CD002967. (Systematic Review)
Selvin E, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med 2008;168:2070-80. (High Quality Evidence)

Freitext zur Empfehlung zu Blutzuckerkontrolle und HbA1c-Zielen:

In some patients, aggressive pharmacotherapy with insulin, sulfonylureas or certain other agents may lead to weight gain and severe hypoglycemia. The long-term cardiovascular safety of agents other than metformin and human insulins has yet to be established.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine relevanten ergänzenden Dokumente anderer Organisationen identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, Oktober 2010) am 24.10.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: ["Diabetes Mellitus, Type 2"] explode all trees
#2	(t2dm or dmt2 or niddm or mody):ti
#3	(diabetes or dm):ti
#4	("adult onset" or "maturity onset" or (non next insulin next dependan*) or (noninsulin next dependan*) or "slow onset" or (ketosis next resistan*) or "type 2" or "type II" or t2 or tII or (t next 2) or (t next II)):ti
#5	#3 and #4
#6	#1 or #2 or #5
#7	#6 with Cochrane Library publication date Between Oct 2013 and Oct 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.10.2018

#	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 "T 2"[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR "T II"[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract] OR Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine [Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract]
8	((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR gliptin*[Title/Abstract]) OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract]
9	((("Dipeptidyl Peptidase"[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase[Title/Abstract] OR dpp[Title/Abstract])) AND (4[Title/Abstract] OR IV[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
10	Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]
11	((((sodium[Title/Abstract] AND glucose[Title/Abstract])) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND (transporter[Title/Abstract] OR cotransporter[Title/Abstract] OR co-transporter[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
12	((sglt[Title/Abstract]) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
13	(Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR (Sulfonylurea*[Title/Abstract] OR Sulphonylurea*[Title/Abstract])
14	(Glycoside Hydrolase Inhibitors[MeSH Terms]) OR Glycoside Hydrolase

	Inhibitor*[Title/Abstract]
15	((alpha[Title/Abstract]) AND (Amylase[Title/Abstract] OR Glucosidase[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
16	insulins[MeSH Terms] OR insulin*[Title]
17	Incretins[MeSH Terms] OR incretin*[Title/Abstract]
18	Hypoglycemic Agents[MeSH Terms] OR glinid*[Title/Abstract] OR Antidiabetics[Title] OR Antihyperglycemics[Title] OR Antihyperglycaemics[Title] OR Hypoglycemics[Title] OR Hypoglycaemics[Title]
19	(Antidiabetic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title] OR Antihyperglycaemic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Hypoglycaemic*[Title]) AND (Agent*[Title] OR dug*[Title])
20	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#6 AND #20
22	(#21) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
23	(#21) 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]))))
24	#22 OR #23
25	(#24) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
26	(#25) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.10.2018

#	**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 "T 2"[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR "T II"[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract] OR Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine [Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract]
8	((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR gliptin*[Title/Abstract]) OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract]

9	((("Dipeptidyl Peptidase"[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase[Title/Abstract] OR dpp[Title/Abstract])) AND (4[Title/Abstract] OR IV[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
10	Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]
11	((((sodium[Title/Abstract] AND glucose[Title/Abstract])) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND (transporter[Title/Abstract] OR cotransporter[Title/Abstract] OR co-transporter[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
12	((sglt[Title/Abstract]) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
13	(Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR (Sulfonylurea*[Title/Abstract] OR Sulphonylurea*[Title/Abstract])
14	(Glycoside Hydrolase Inhibitors[MeSH Terms]) OR Glycoside Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract]
15	((alpha[Title/Abstract]) AND (Amylase[Title/Abstract] OR Glucosidase[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
16	insulins[MeSH Terms] OR insulin*[Title]
17	Incretins[MeSH Terms] OR incretin*[Title/Abstract]
18	Hypoglycemic Agents[MeSH Terms] OR glinid*[Title/Abstract] OR Antidiabetics[Title] OR Antihyperglycemics[Title] OR Antihyperglycaemics[Title] OR Hypoglycemics[Title] OR Hypoglycaemics[Title]
19	(Antidiabetic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title] OR Antihyperglycaemic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Hypoglycaemic*[Title]) AND (Agent*[Title] OR dug*[Title])
20	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#6 AND #20
22	(#21) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
23	(#22) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **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.
2. **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.
3. **Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al.** Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6(2):105-113.
4. **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]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/diabetes-update-2015_research.pdf.
5. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** New drugs for type 2 diabetes: Second-line therapy - Science report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 23.10.2018]. (CADTH Therapeutic Review; Band 4 No. 1b). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf.
6. **Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F.** GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2018:e3082.
7. **Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee J, Park JY, Lee WJ, et al.** Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab 2018;44(5):393-401.
8. **Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron B, Stanifer J, Mock CK, et al.** Metformin use in patients with contraindications or precautions [online]. Washington (USA): Department of Veterans Affairs; 2016. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/metformin.pdf.
9. **Diabetes Canada.** 2018 Full guidelines. Canadian Journal of Diabetes 2018;42(Suppl 1).
10. **Foroutan N, Muratov S, Levine M.** Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. Clin Invest Med 2016;39(2):E48-62.
11. **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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Juni 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3370/2018-06-21_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-335_BAnz.pdf.

12. **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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Juni 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3369/2018-06-21_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_D-336_BAnz.pdf.

13. **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 – Ertugliflozin/Sitagliptin vom 1. November 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3556/2018-11-01_AM-RL-XII_Ertugliflozin-Sitagliptin_D-361.pdf.

14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 2 6. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2), in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 19. April 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 23. August 2018 B2); Inkrafttreten: 24. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1658/DMP-A-RL_2018-04-19_iK-2018-08-24.pdf.

15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten; letzte Änderung in Kraft getreten am 04. November 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf.

16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Saxagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-302/2018-02-01_Geltende-Fassung_Saxagliptin_Metformin_D-306.pdf.

17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-66/2014-01-23_Geltende-Fassung_Saxagliptin-Metformin_D-063.pdf.

18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Vildagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-53/2014-01-23_Geltende-Fassung_Vildagliptin-Metformin_D-048.pdf.

19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 / 21. Mai 2015 - Vildagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-151/2015-05-21_Geltende-Fassung_Vildagliptin_D-049_D-145.pdf.

20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-220/2016-09-01_Geltende-Fassung_Empagliflozin_D-214.pdf.

21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-221/2016-09-01_Geltende-Fassung_Empagliflozin-Metformin_D-215.pdf.

22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Dezember 2014 - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, Kombination mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-121/2014-12-04_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_nAWG_D-118.pdf.

23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 - Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen Antidiabetika) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-182/2016-02-04_Geltende-Fassung_Insulin-degludec-Liraglutid_nAWG_D-179.pdf.

24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. September 2014 - Canagliflozin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-105/2014-09-04_Geltende-Fassung_Canagliflozin_D-101.pdf.

25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Februar 2015 - Canagliflozin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-129/2015-02-05_Geltende-Fassung_CanagliflozinMetformin_D-124.pdf.

26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. September 2013 / 23. Januar 2014 - Lixisenatid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-63/2014-01-23_Geltende-Fassung_Lixisenatid_D-061.pdf.

27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Saxagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-245/2016-12-15_Geltende-assung_Saxagliptin_D-243.pdf.

28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Saxagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-246/2016-12-15_Geltende-Fassung_Saxagliptin-Metformin_nAWG_D-244.pdf.

29. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Sitagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-247/2016-12-15_Geltende-Fassung_Sitagliptin_Metformin_D-246.pdf.

30. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 / 19. April 2018 - Sitagliptin (gültig bis 1.10.2018) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-250/2018-04-19_Geltende-Fassung_Sitagliptin_D-245.pdf.

31. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2015 - Insulin degludec/Liraglutid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-168/2015-10-15_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_Liraglutid_D-165.pdf.

32. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. August

2018 - Insulin glargin/Lixisenatid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 25.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-353/2018-08-16_Geltende-Fassung_Insulin-glargin-Lixisenatid_D-346.pdf.

33. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juli 2015 - Dulaglutid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-157/2015-07-16_Geltende-Fassung_Dulaglutid_D-154.pdf.

34. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 / 23. Januar 2014 - Linagliptin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-49/2014-01-23_Geltende-Fassung_Linagliptin_nAWG_D-047.pdf.

35. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 - Insulin degludec [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-109/2014-10-16_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_D-109.pdf.

36. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 16. Juli 2015 - Albiglutid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-140/2015-03-19_Geltende-Fassung_Albiglutid_D-132.pdf.

37. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. August 2015 - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Patienten ab 1 Jahr) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-162/2015-08-20_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_nAWG_D-158.pdf.

38. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Februar 2013 / 23. Januar 2014 - Linagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-37/2014-01-23_Geltende-Fassung_Linagliptin_D-035.pdf.

39. **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.

40. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid; Rapid Report; Auftrag A17-09 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 24.10.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 530). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid_Rapid-Report_V1-0.pdf.

41. **Keshavarz K, Lotfi F, Sanati E, Salesi M, Hashemi-Meshkini A, Jafari M, et al.** Linagliptin versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized clinical trials. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 2017;25(1):23.

42. **Li D, Shi W, Wang T, Tang H.** SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2018;20(8):1972-1976.

43. **Li D, Yang JY, Wang T, Shen S, Tang H.** Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Metab 2018;44(5):410-414.

44. **Liu FP, Dong JJ, Yang Q, Xue XZ, Ren ZF, Gan YZ, et al.** Glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy is more efficacious than insulin glargine for poorly controlled type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes 2015;7(3):322-328.

45. **Liu W, Yang X, Huang J.** Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials. Int J Endocrinol 2018;2018:8726046.

46. **Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Esposito K, et al.** Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2018;20(9):2309-2313.

47. **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.

48. **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.

49. **Men P, Li XT, Tang HL, Zhai SD.** Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2018;13(5):e0197321.

50. **Min SH, Yoon JH, Moon SJ, Hahn S, Cho YM.** Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. Sci Rep 2018;8(1):4466.

51. **Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR, Sewell KA, Tanenberg RJ.** Comparing once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab 2018 [Epub ahead of print].

52. **Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ.** The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2015;109(2):378-388.

53. **Mishriky BM, Tanenberg RJ, Sewell KA, Cummings DM.** Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab 2018;44(2):112-120.

54. **Monami M, Zannoni S, Pala L, Silverii A, Andreozzi F, Sesti G, et al.** Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 2017;240:414-421.

55. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Type 2 diabetes in adults: management (last updated May 2017) [online]. London (GBR): 2015. [Zugriff: 23.10.2018]. (NICE guidelines; Band 28). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493.

56. **Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017;166(4):279-290.

57. **Qian D, Zhang T, Tan X, Zheng P, Liang Z, Xie J, et al.** Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. PLoS One 2018;13(8):e0202563.

58. **Redmon B, Caccamo D, Flavin P, Michels R, O'Connor P, Roberts J, et al.** Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults [online]. Bloomington (USA): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2014. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: http://www.icsi.org/_asset/3rrm36/Diabetes.pdf.

59. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 23.10.2018]. (SIGN publication; Band 154). URL: http://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf.

60. **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 2017;19(2):228-238.

61. **Vos RC, Van Avendonk MJ, Jansen H, Goudswaard AN, Van den Donk M, Gorter K, et al.** Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(9):Cd006992. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006992.pub2/abstract.

62. **Wang K, Zhang Y, Zhao C, Jiang M.** SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors as second-line drugs in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. Horm Metab Res 2018;50(10):768-777.

63. **World Health Organizatin (WHO).** Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes

mellitus [online]. WHO; 2018. [Zugriff: 24.10.2018]. URL: https://www.who.int/diabetes/publications/guidelines-diabetes-medicines/en/.

64. **Yang T, Lu M, Ma L, Zhou Y, Cui Y.** Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2015;71(11):1325-1332.

65. **Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, et al.** Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore) 2017;96(21):e6944.

66. **Yoon JH, Min SH, Ahn CH, Cho YM, Hahn S.** Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Sci Rep 2018;8(1):4095.

67. **Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, et al.** Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2018;20(4):985-997.

68. **Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al.** Association between use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors with all-cause mortality in patients with Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. Jama 2018;319(15):1580-1591.

69. **Zhong X, Zhang T, Liu Y, Wei X, Zhang X, Qin Y, et al.** Effects of three injectable antidiabetic agents on glycaemic control, weight change and drop-out in type 2 diabetes suboptimally controlled with metformin and/or a sulfonylurea: A network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2015;109(3):451-460.

70. **Zhuang XD, He X, Yang DY, Guo Y, He JG, Xiao HP, et al.** Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol 2018;17(1):79.

Anhang

Abbildung 1: Network plot for all studies Zhuang XD et al., [70].

Figure 2. Network Plot for All Studies

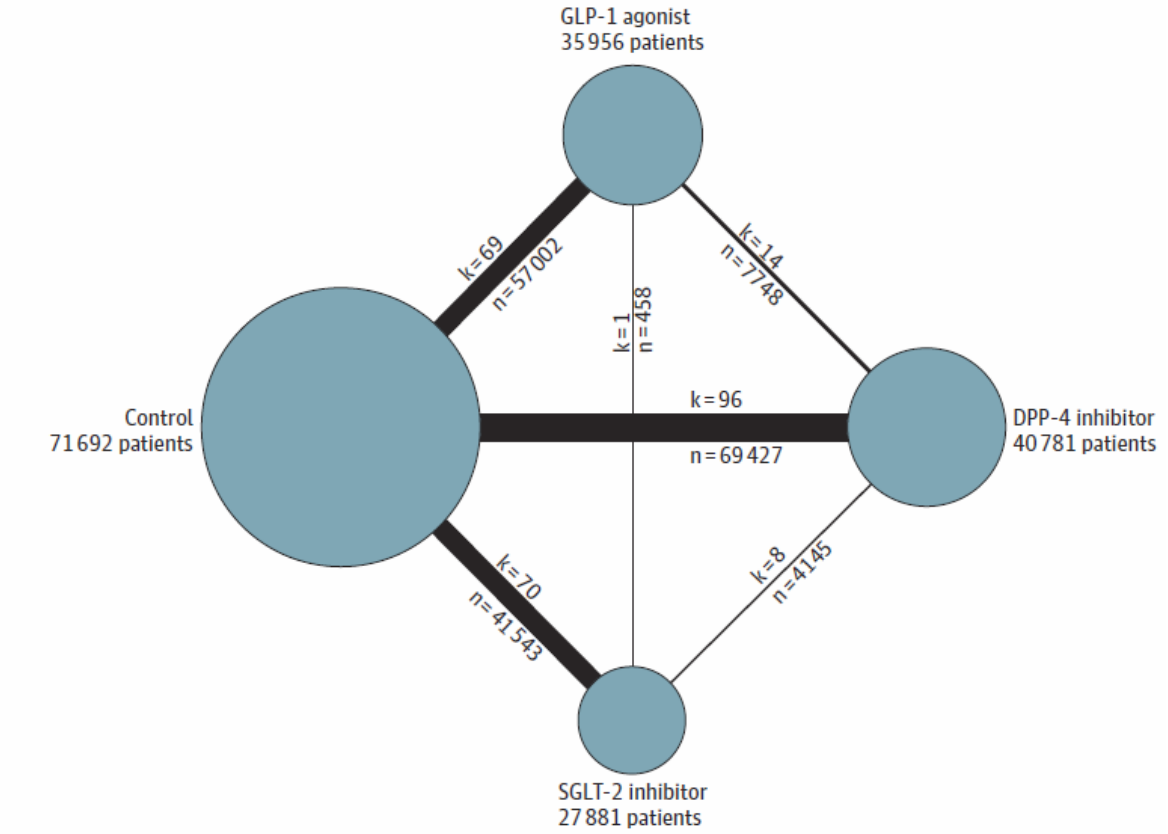


Abbildung 2: Network plot of treatment comparisons Zhuang XD et al., [70].

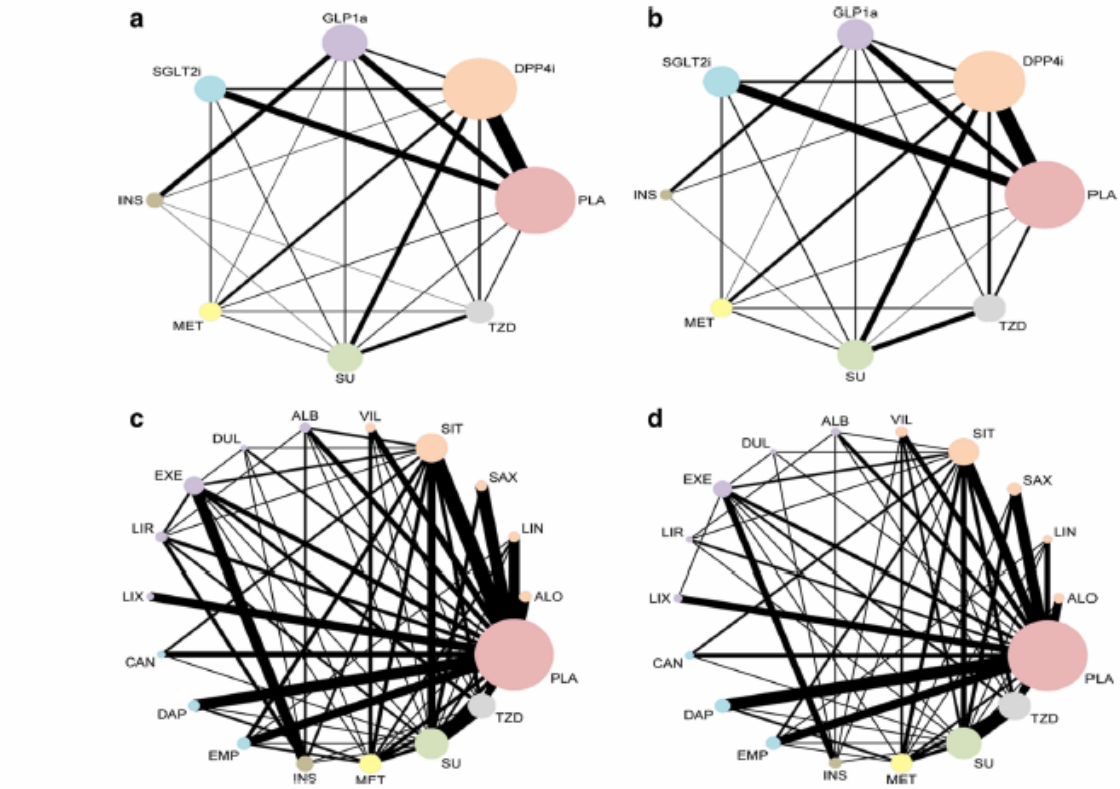


Fig. 1 Network plot of treatment comparisons for major adverse cardiovascular events (MACE) and all-cause mortality. **a** Categorized drugs comparisons for MACE; **b** Categorized drugs comparisons for all-cause mortality; **c** Individual drugs comparisons for MACE; **d** Individual drugs comparisons for all-cause mortality. The size of the nodes represents the number of trials that study the treatments. Direct comparison of treatments is linked with a line, the thickness of which represents the number of trials that assess the comparison. *SGLT2i* sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor(s), *GLP1ra* glucagon-like peptide-1 receptor agonist(s), *DPP4i* dipeptidyl peptidase 4 inhibitor(s), *TZD* thiazolidinedione, *MET* metformin, *SU* sulfonylurea, *INS* insulin, *PLA* placebo, *VIL* vildagliptin, *EMP* empagliflozin, *LIX* lixisenatide, *ALO* alogliptin, *EXE* exenatide, *LIR* liraglutide, *CAN* canagliflozin, *DAP* dapagliflozin, *DUL* dulaglutide, *SIT* sitagliptin, *LIN* linagliptin, *ALB* albiglutide, *SAX* saxagliptin