**Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Empagliflozin (Jardiance®)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

## Modul 4 C

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.08.2014

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis** ..... **4**
**Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen** ..... **9**
**Abbildungsverzeichnis** ..... **10**
**Abkürzungsverzeichnis** ..... **11**
**4 Modul 4 – allgemeine Informationen** ..... **13**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ..... 14
4.2 Methodik ..... 24
4.2.1 Fragestellung ..... 25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ..... 28
4.2.3 Informationsbeschaffung ..... 33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ..... 34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ..... 35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ..... 37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ..... 37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ..... 39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ..... 39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ..... 40
4.2.5.3 Meta-Analysen ..... 46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ..... 48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ..... 48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ..... 49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ..... 51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ..... 60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ..... 62
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ..... 66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ..... 84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ..... 86
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ..... 87
4.3.1.3.1.1 Veränderung im HbA1c – RCT ..... 89
4.3.1.3.1.2 Gewichtsveränderung – RCT ..... 98
4.3.1.3.1.3 Blutdruckänderung – RCT ..... 108
4.3.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) – RCT ..... 118

4.3.1.3.1.5 Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) – RCT ... 128
4.3.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT ... 134
4.3.1.3.1.7 Hypoglykämien – RCT ... 139
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 146
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 147
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 155
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 155
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 155
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 155
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 164
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 166
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 168
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 169
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 169
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 169
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 172
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 172
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 172
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 172
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 173
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 173
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 174
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 174
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 176
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 176
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 176
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 176
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 178
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 182
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 183
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 183
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 183
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 183
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 184
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 186

4.7 Referenzliste ..... 188
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ..... 193**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ..... 206**
**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ..... 209**
**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ..... 217**
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 403**
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 441**

## Tabellenverzeichnis

**Seite**

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 52

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumfang zu *baseline*) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu *baseline*) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck zu *baseline*) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei *baseline*) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil I) ... 86

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil II) ... 87

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Veränderung im HbA1c ... 89

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die absolute Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ... 92

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die absolute Veränderung im HbA1c (%) von *baseline* bis zum angegebenen Zeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 93

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die *responder*-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwerts <7% bei Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ... 95

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die *responder*-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwerts <7% bei Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7% und HbA1c <7% bei Studienende) – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 96

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gewichtsveränderung ..... 99

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 100

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 102

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) von *baseline* bis Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 103

Tabelle 4-27: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Gewichtsreduktion >5% nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 104

Tabelle 4-28: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Gewichtsreduktion >5% nach 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 105

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Blutdruckänderungen ..... 108

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 109

Tabelle 4-31: Ergebnisse für systolische Blutdruckänderung (in mmHg) von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 111

Tabelle 4-32: Ergebnisse für systolische Blutdruckänderung (in mmHg) von *baseline* bis Woche 52 bzw. Woche 78 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 112

Tabelle 4-33: Ergebnisse für diastolische Blutdruckänderung (in mmHg) von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 113

Tabelle 4-34: Ergebnisse für diastolische Blutdruckänderung (in mmHg) von *baseline* bis Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 114

Tabelle 4-35: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <130/80 mmHg nach 24 Wochen (bei Patienten mit SBP/DBP ≥130/80 mmHg

bei *baseline*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 115

Tabelle 4-36: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <130/80 mmHg nach 52 Wochen (bei Patienten mit SBP/DBP ≥130/80 mmHg bei *baseline*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 116

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesamtrate unerwünschte Ereignisse ..... 119

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 120

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 124

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 124

Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse besonderer Bedeutung während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 125

Tabelle 4-42: Ergebnisse für UE besonderer Bedeutung während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 126

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ..... 129

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 129

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 131

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 132

Tabelle 4-47: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ..... 134

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 134

Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 137

Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 137

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Hypoglykämien ..... 139

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 140

Tabelle 4-53: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 142

Tabelle 4-54: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 143

Tabelle 4-55: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose <54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) .. 144

Tabelle 4-56: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose <54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 144

Tabelle 4-57: Übersicht der Ergebnisse zum Nutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten ..... 148

Tabelle 4-58: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche ..... 156

Tabelle 4-59: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden ..... 162

Tabelle 4-60: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche ..... 166

Tabelle 4-61: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche ..... 168

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ..... 169

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 170

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 170

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ..... 171

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 171

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ..... 173

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 173

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 174

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen ..... 175

Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..... 182

Tabelle 4-72: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 187

Tabelle 4-73: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE .. 195
Tabelle 4-74: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE. 196
Tabelle 4-75: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials ..... 197
Tabelle 4-76: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews ..... 198
Tabelle 4-77: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EMBASE ..... 198
Tabelle 4-78: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE ..... 201
Tabelle 4-79: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials ..... 203
Tabelle 4-80: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews ..... 205
Tabelle 4-81: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in ClinicalTrials.gov ..... 206
Tabelle 4-82: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in EU Clinical Trials Register ..... 207
Tabelle 4-83: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in PharmNet.Bund ..... 207
Tabelle 4-84: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in WHO ICTRP ..... 207
Tabelle 4-85: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov ..... 208
Tabelle 4-86: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP ..... 208
Tabelle 4-87: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU Clinical Trials Register ..... 208
Tabelle 4-88: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund ..... 209
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.23 ..... 403
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.33 ..... 414
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.49 ..... 427
Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.23 ..... 442
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.33 ..... 454
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.49 ..... 466

## Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

**Seite**

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 15
Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 16
Tabelle 4-C: Übersicht der Ergebnisse zum Nutzen bei patientenrelevanten Endpunkten ..... 18
Tabelle 4-D: Übersicht der Fragestellungen und Bezeichnungen im Dossier ..... 27
Tabelle 4-E: Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner ..... 30
Tabelle 4-F: Zulassungskonforme Dosierungen der Vergleichstherapie ..... 30
Tabelle 4-G: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) ..... 32
Tabelle 4-H: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) ..... 33
Tabelle 4-I: Definition der hypoglykämischen Ereignisse ..... 44

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 4- 1:Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 61

Abbildung 4- 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der ZVT ..... 165

Abbildung 4- 3: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.23 ..... 413

Abbildung 4- 4: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT– Studie 1245.33 ..... 426

Abbildung 4- 5: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT– Studie 1245.49 ..... 440

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| adj. | Adjustiert |
| ANCOVA | Kovarianzanalyse (engl. *analysis of covariance*) |
| BMI | *Body mass index* |
| CONSORT | *Consolidated standards of reporting trials* |
| DBP | Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*) |
| eGFR | Glomuläre Filtrationsrate (engl. *glomerular filtration rate*) |
| FAS | *Full analysis set* |
| FDA | *Food and drug administration* |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HbA1c | Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| I.E. | Internationale Einheit(en) |
| ITT | *Intention to treat* |
| IVRS/IWRS | *Interactive voice response system / interactive web response system* |
| IXRS | *Interactive voice and web response system* |
| KI | Konfidenzintervall |
| LOCF | *Last observation carried forward* |
| MACE | *Major adverse cardiovascular events* |
| MDI | Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*) |
| MW | Mittelwert |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| NPG | Nüchternplasmaglukose |
| NPH | *Neutral protamine Hagedorn* |
| NVL | Nationale VersorgungsLeitlinie |
| OAD | Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika |
| OC | Beobachtete Fälle (engl. *observed cases)* |
| OR | Odds Ratio |
| PG | Plasmaglukose |
| PPS | *Per-protocol set* |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (engl. *randomized controlled trial*) |

| | |
|---|---|
| SBP | Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*) |
| SD | Standardabweichung (engl. *standard deviation*) |
| SE | Standardfehler (engl. *standard error*) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| T2DM | Diabetes mellitus Typ 2 |
| TS | *Treated set* |
| UE | Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

# 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

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

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

- Dreifachtherapie mit zwei anderen oralen Antidiabetika (OAD), wenn diese Medikamente zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen im Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin (Fragestellung C1)

- Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD), wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen im Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin (Fragestellung C2)

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

### Datenquellen

#### *Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)*

Zur Darstellung des Nutzens von Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit zwei anderen OAD liegt die 24-wöchige Placebo-kontrollierte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) 1245.23 vor. Diese Studie untersuchte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo mit Metformin+Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie bei Patienten, deren HbA1c (Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobin)-Wert mit diesen Medikamenten alleine nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Ein direkter Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin ist über diese Studie nicht möglich. Für einen möglichen indirekten Vergleich in der Dreifachtherapie über den Brückenkomparator Metformin+Placebo konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.

#### *Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])*

Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin (±ein oder zwei OAD) liegen zwei Placebo-kontrollierte RCT vor (1245.33 und 1245.49). Beide Studien untersuchten Empagliflozin im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu Insulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) bei Patienten, deren HbA1c-Wert mit diesen Medikamenten alleine nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Ein für die Fragestellung notwendiger Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist auf Basis der Studien 1245.33 und 1245.49 theoretisch möglich. In beiden Studien sollte nach zweiwöchiger *run-in*-Phase in der ersten Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung, gemäß der Anforderungen der Zulassungsbehörden,

unverändert fortgeführt werden. Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste gemäß Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Kombination mit Empagliflozin aber mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Dies war erst in der zweiten Phase dieser beiden Studien möglich. Da die Patienten nach Beendigung der ersten Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die zweite Phase der Studien aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche Gabe von Empagliflozin in einem Interventionsarm nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Aus diesem Grund kann für beide Studien der medizinische Nutzen dargestellt werden, der Zusatznutzen kann jedoch nicht quantifiziert werden.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

| | | |
|---|---|---|
| **Einschlusskriterien** | | |
| E1 | Population | Erwachsene mit T2DM, bei denen zwei andere OAD, nicht Insulin, zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen |
| E2[1] | Intervention | Dreifachtherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag)+zwei andere OAD (nicht Insulin) |
| E3[1] | Vergleichs-intervention | a: Zweifachtherapie mit Metformin+Insulin<br>b: Brückenkomparatoren möglich und werden akzeptiert: Metformin+Placebo; Metformin+Placebo+SU; Metformin oder Metformin+SU |
| E4 | Endpunkte | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wie in 4.2.5 definiert wurde untersucht |
| E5 | Studientyp | RCT |
| E6 | Studiendauer | ≥24 Wochen |
| E7 | Publikationstyp | Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht |
| E8 | Sprache | Deutsch oder Englisch |
| **Ausschlusskriterien** | | |
| A1 | Population | Patienten mit einem anderen Diabetes Typ, behandlungsnaive Patienten |
| A2 | Intervention | Dreifachtherapie mit Empagliflozin in einer anderen Dosierung als 10 mg oder 25 mg/Tag; Mono- oder Zweifachtherapie mit Empagliflozin |
| A3 | Studien- und Publikationstyp | Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, *in vitro* oder genetische Studien, *case report*, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle |
| CONSORT: *Consolidated standards of reporting trials;* OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (engl. *randomized controlled trial);* T2DM: Diabetes mellitus Typ 2 | | |

| |
|---|
| 1: Bei der Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss nur E3 zutreffen, nicht jedoch E2. Bei der Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel muss nur E2 und E3a zutreffen, nicht jedoch E3b. |

Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

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

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

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

### *A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene*

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

***B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene***

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *intention to treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

Zur Informationssynthese und -analyse wurden die Studien hinsichtlich Design und Methodik mittels C*onsolidated standards of reporting trials* (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Es wurden Patientencharakteristika und Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dargestellt.

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

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Eine Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen bei patientenrelevanten Endpunkten ist in Tabelle 4-C gegeben.

Tabelle 4-C: Übersicht der Ergebnisse zum Nutzen bei patientenrelevanten Endpunkten

| | **Empagliflozin vs. Placebo +Metformin +Sulfonylharnstoff** | **Empagliflozin vs. Placebo +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)** | **Empagliflozin vs. Placebo +MDI-Insulin (±Metformin)** |
|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Studie 1245.23**<br>**24 Wochen** | **Studie 1245.33**<br>**78 Wochen** | **Studie 1245.49**<br>**52 Wochen** |
| **Veränderung im HbA1c** | | | |
| Absolute Veränderung im Vergleich zu *baseline* (%) | adj. MWD:<br>10 mg: -0,64<br>[-0,77; -0,51]<br>25 mg: -0,59<br>[-0,73; -0,46] | adj. MWD:<br>10 mg: -0,48<br>[-0,68; -0,29]<br>25 mg: -0,69<br>[-0,89; -0,49] | adj. MWD:<br>10 mg: -0,41<br>[-0,58; -0,24]<br>25 mg: -0,59<br>[-0,76; -0,42] |
| Patienten mit HbA1c <7% | adj. OR:<br>10 mg: 3,85<br>[2,17; 6,85]<br>25 mg: 5,22<br>[2,95; 9,24] | adj. OR:<br>10 mg: 1,94<br>[0,88; 4,26]<br>25 mg: 3,24<br>[1,52; 6,91] | adj. OR:<br>10 mg: 1,94<br>[1,18; 3,17]<br>25 mg: 2,85<br>[1,76; 4,61] |
| **Gewichtsveränderung** | | | |
| Absolute Veränderung (kg) im Vergleich zu *baseline* | adj. MWD:<br>10 mg: -1,76<br>[-2,19; -1,34]<br>25 mg: -1,99<br>[-2,42; -1,56] | adj. MWD:<br>10 mg: -3,63<br>[-5,81; -1,45]<br>25 mg: -3,12<br>[-5,39; -0,85] | adj. MWD:<br>10 mg: -2,15<br>[-2,99; -1,31]<br>25 mg: -2,84<br>[-3,67; -2,00] |
| Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5% | 10 mg:<br>27,6% vs. 5,8%<br>25 mg:<br>23,6% vs. 5,8% | 10 mg:<br>15,4% vs. 3,5%<br>25 mg:<br>12,3% vs. 3,5% | adj. OR:<br>10 mg: 2,67<br>[1,34; 5.32]<br>25 mg: 3,47<br>[1,78; 6,76] |
| **Blutdruckänderung** | | | |
| Absolute Veränderung im SBP (mmHg) im Vergleich zu *baseline* | adj. MWD:<br>10 mg: -2,7<br>[-4,6;-0,8]<br>25 mg: -2,1<br>[-4,0; -0,2] | adj. MWD:<br>10 mg: -4,2<br>[-7,0; -1,3]<br>25 mg: -2,4<br>[-5,4; 0,5] | adj. MWD:<br>10 mg: -1,4<br>[-3,6; 0,9]<br>25 mg: -1,4<br>[-3,7; 0,8] |
| Absolute Veränderung im DBP (mmHg) im Vergleich zu *baseline* | adj. MWD:<br>10 mg:-0,4<br>[-1,6; 0,9]<br>25 mg: -0,4<br>[-1,6; 0,8] | adj. MWD:<br>10 mg: -2,6<br>[-4,5; -0,8]<br>25 mg: -1,3<br>[-3,1; 0,6] | adj. MWD:<br>10 mg:-0,4<br>[-1,9; 1,0]<br>25 mg: -1,6<br>[-3,0; -0,2] |
| Anteil der Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg (SBP/DBP ≥130/80 bei *baseline*) | 10 mg:<br>32,9% vs. 25,4%<br>25 mg:<br>31,3% vs. 25,4% | n.a. | 10 mg:<br>20,5% vs. 20,0%<br>25 mg:<br>30,2% vs. 20,0% |
| **UE** | | | |

| Endpunkt | **Empagliflozin vs. Placebo +Metformin +Sulfonylharnstoff**<br>**Studie 1245.23**<br>**24 Wochen** | **Empagliflozin vs. Placebo +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)**<br>**Studie 1245.33**<br>**78 Wochen** | **Empagliflozin vs. Placebo +MDI-Insulin (±Metformin)**<br>**Studie 1245.49**<br>**52 Wochen** |
|---|---|---|---|
| Anteil der Patienten mit UE | 10 mg:<br>67,9% vs. 62,7%<br>25 mg:<br>64,1% vs. 62,7% | 10 mg:<br>84,6% vs. 87,1%<br>25 mg:<br>87,1% vs. 87,1% | 10 mg:<br>86,0% vs. 89,9%<br>25 mg:<br>84,7% vs. 89,9% |
| Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen | 10 mg:<br>10,3% vs. 8,0%<br>25 mg:<br>8,3% vs. 8,0% | 10 mg:<br>14,8% vs. 8,8%<br>25 mg:<br>11,6% vs. 8,8% | 10 mg:<br>15,6% vs. 15,4%<br>25 mg:<br>15,3% vs. 15,4% |
| Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen | 10 mg:<br>2,7% vs. 0,9%<br>25 mg:<br>2,3% vs. 0,9% | 10 mg:<br>7,7% vs. 1,8%<br>25 mg:<br>5,2% vs. 1,8% | 10 mg:<br>4,3% vs. 1,6%<br>25 mg:<br>9,5% vs. 1,6% |
| Anteil der Patienten mit MACE-4[1] | 10 mg:<br>0,4% vs. 0,4%<br>25 mg:<br>0,5% vs. 0,4% | 10 mg:<br>1,8% vs. 0,6%<br>25 mg:<br>2,6% vs. 0,6% | 10 mg:<br>0,5% vs. 1,1%<br>25 mg:<br>1,1% vs. 1,1% |
| Anteil der Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UE | 10 mg:<br>2,7% vs. 3,6%<br>25 mg:<br>3,2% vs. 3,6% | 10 mg:<br>11,2% vs. 7,6%<br>25 mg:<br>12,9% vs. 7,6% | 10 mg:<br>5,4% vs. 4,8%<br>25 mg:<br>4,8% vs. 4,8% |
| Anteil der Patienten mit SUE | 10 mg:<br>4,9% vs. 6,2%<br>25 mg:<br>0,5% vs. 6,2% | 10 mg:<br>16,6% vs. 16,5%<br>25 mg:<br>18,1% vs. 16,5% | 10 mg:<br>10,8% vs. 11,7%<br>25 mg:<br>11,6% vs. 11,7% |
| **Hypoglykämien** | | | |
| Patienten mit bestätigten Hypoglykämien | adj. OR:<br>10 mg:<br>2,02 [1,12; 3,66]<br>16,1% vs. 8,4%<br>25 mg:<br>1,38 [0,74; 2,60]<br>11,5% vs. 8,4% | adj. OR:<br>10 mg:<br>1,06 [0,68; 1,65]<br>36,1% vs. 35,3%<br>25 mg:<br>1,06 [0,67; 1,67]<br>36,1% vs. 35,3% | adj. OR:<br>10 mg:<br>0,77 [0,51; 1,16]<br>51,1% vs. 58,0%<br>25 mg:<br>0,97 [0,65; 1,47]<br>57,7% vs. 58,0% |
| Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl, die noch keine Fremdhilfe benötigen | 10 mg:<br>3,6% vs. 2,7%<br>25 mg:<br>3,2% vs. 2,7% | 10 mg:<br>13,0% vs. 17,1%<br>25 mg:<br>20,0% vs. 17,1% | 10 mg:<br>28,5% vs. 35,6%<br>25 mg:<br>39,7% vs. 35,6% |
| Anteile der Patienten mit schweren Hypoglykämien | 10 mg:<br>0% vs. 0%<br>25 mg:<br>0% vs. 0% | 10 mg:<br>0% vs. 0%<br>25 mg:<br>1,3% vs. 0% | 10 mg:<br>1,6% vs. 1,6%<br>25 mg:<br>0,5% vs. 1,6% |

| | **Empagliflozin vs. Placebo +Metformin +Sulfonylharnstoff** | **Empagliflozin vs. Placebo +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)** | **Empagliflozin vs. Placebo +MDI-Insulin (±Metformin)** |
|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Studie 1245.23**<br>**24 Wochen** | **Studie 1245.33**<br>**78 Wochen** | **Studie 1245.49**<br>**52 Wochen** |
| adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: *Major adverse cardiovascular events;*MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); MWD: Mittelwertdifferenz; n.a.: Nicht angegeben; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse<br>1: MACE-4: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris. | | |

### *Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)*

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Der medizinische Nutzen von Empaglilfozin in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff wird mit der RCT 1245.23 gezeigt, in der Empagliflozin in niedrigerer (10 mg) und höherer (25 mg) Dosierung mit Placebo während 24 Wochen verglichen wurde. Empagliflozin senkte in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) den HbA1c-Wert signifikant stärker als Placebo. Zusätzlich reduzierte Empagliflozin das Gewicht signifikant stärker als Placebo, und deutlich mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg konnten ihr Gewicht um >5% reduzieren. Darüber hinaus senkte Empagliflozin in beiden Dosierungen den mittleren systolischen Blutdruck (engl. *systolic blood pressure* [SBP]) stärker als Placebo. Beim DBP waren die Unterschiede weniger stark ausgeprägt. Insgesamt erreichten mehr Patienten mit Hypertonie in der Empagliflozin 10 mg- und 25 mg-Gruppe einen kontrollierten Blutdruck von SBP/DBP <130/80 mmHg als Patienten in der Placebo-Gruppe.

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

Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff noch mit Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff auf.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

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

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

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

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

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

die milder oder mittelgradiger Ausprägung waren, hingegen in den beiden Empagliflozin-Gruppen auf.

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

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Für die betrachtete Fragestellung in der Dreifachtherapie wurde in der Zulassungsstudie 1245.23 der Nutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff gezeigt. Es zeigte sich eine signifikante Senkung des Blutzuckers, des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks durch Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff bei vergleichbarem Sicherheitsprofil wie unter Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff. Unter Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff in der Dreifachtherapie waren symptomatische Hypoglykämien häufiger. Schwere Hypoglykämien traten unter einer Behandlung mit Empagliflozin nicht auf.

Aufgrund eines Mangels an vergleichbaren wissenschaftlichen Daten konnte für die Dreifachtherapie kein direkter oder indirekter Vergleich gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden. Der Nutzen von Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff wurde bereits in der Zulassungsstudie für die Dreifachtherapie gezeigt (Studie 1245.23). Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen sowie eine Reduktion des Körpergewichts und Blutdrucks anzustreben sind, stellt Empagliflozin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar, weshalb von einem Zusatznutzen ausgegangen werden muss, der sich auch in der erteilten Zulassung widerspiegelt. In Ermangelung von Daten für die ZVT ist er allerdings nicht quantifizierbar.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Für die Beschreibung des therapeutischen Nutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) wurden die Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49 verwendet. Ein für die Zusatznutzenbestimmung notwendiger Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist theoretisch möglich auf Basis der Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49, bei denen gemäß EMA-Vorgaben zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Empagliflozin die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde. Eine Anpassung der Insulindosierung war erst

in der 2. Studienphase erlaubt, wohingegen der G-BA bereits in dieser anfänglichen Studienphase eine Dosisanpassung fordert. Da bei den Studien 1245.33 und 1245.49 nach den ersten 18 Wochen keine erneute Randomisierung der Patienten stattfand, ist es aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen nicht möglich, die 2. Teile der beiden Studien isoliert zu betrachten, in denen die Insulindosierung angepasst werden konnte. Dies führt dazu, dass nach Ansicht des G-BA aus diesem Grund kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b).

In beiden Studien wird der medizinische Nutzen von Empagliflozin durch eine signifikante Senkung des Blutzuckers ohne ein erhöhtes Hypoglykämierisiko, des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks durch Empagliflozin als Zusatztherapie zu Insulin (±ein oder zwei OAD) belegt. Abgesehen von einer erhöhten Zahl Genitalinfektionen wies Empagliflozin ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil auf.

Aus Sicht von Boehringer Ingelheim hat Empagliflozin einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, da es den HbA1c-Wert in beiden Studien stärker senkte als die ZVT (Humaninsulin+Metformin), ohne dabei mehr Hypoglykämien zu verursachen. Der Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber Humaninsulin+Metformin ist darüber hinaus durch die positiven Effekte auf die Endpunkte Körpergewicht und Blutdruck begründet. Infolgedessen ist Empagliflozin besonders geeignet für die Kombination mit Insulin bei Patienten mit Übergewicht und Bluthochdruck und ermöglicht zudem eine Reduktion der Insulindosis.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

**Zusammenfassung des Abschnitts 4.2**

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

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde entsprechend den Vorgaben in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane durchgeführt. Die Studienregistersuche wurde entsprechend den Vorgaben in der Dossiervorlage durchgeführt.

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

Die Studien wurden hinsichtlich wichtiger Patienten- und Krankheitscharakteristika entsprechend dem CONSORT-Statement beschrieben (z.B. Alter, Geschlecht, *body mass index* (BMI), Diabetesdauer, ethnische Herkunft, *baseline*-HbA1c etc.).

Da es keine Studie zu Empagliflozin in der oralen Dreifachtherapie im Vergleich zur festgelegten Vergleichstherapie Metformin+Insulin gibt und keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert werden konnte, wird deshalb der medizinische Nutzen von Empagliflozin in der oralen Dreifachtherapie durch die Studie 1245.23 dargestellt (Boehringer Ingelheim 2012). In den beiden Studien 1245.33 und 1245.49, die Empagliflozin+Insulin analysieren, war eine Stratifizierung nach der Hintergrundbehandlung Insulin vs. Insulin+Metformin, wie sie zur Beantwortung der Fragestellung nötig ist, nicht vorgesehen. Somit wird in diesem Dossier nur der medizinische Nutzen für Empagliflozin+Insulin durch die Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49 dargestellt (Boehringer Ingelheim 2013a, 2013b).

Aufgrund der Studienlage konnten weder eine Meta-Analyse, noch Sensitivitätsanalysen oder indirekte Vergleiche sinnvoll durchgeführt werden. Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen wird aufgrund der fehlenden Studien zum Zusatznutzen verzichtet.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Empagliflozin ist in Deutschland seit 22.05.2014 bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als Monotherapie und *add-on*-Kombinationstherapie (Boehringer Ingelheim 2014).

Zur *add-on*-Kombinationstherapie ist Empagliflozin zugelassen in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

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

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

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

- Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD), wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen im Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin (Fragestellung C2)

**Patientenpopulationen**

Zur Darstellung des Nutzens und des Nachweises des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit zwei anderen OAD bzw. in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) muss berücksichtigt werden, dass Metformin für etwa 15-20% der Patienten aufgrund einer Unverträglichkeit ungeeignet ist (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2012). Der

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

**Intervention**

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

- Fragestellung C1: Dreifachtherapie von Empagliflozin mit zwei anderen OAD, wenn diese Medikamente zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen im Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin.

- Fragestellung C2: Kombination von Empagliflozin mit Insulin (±ein oder zwei OAD), wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen im Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin.

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

**Vergleichstherapie**

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit zwei OAD (Fragestellung C1) oder in Kombination mit Insulin (± ein oder zwei OAD) (Fragestellung C2) wurden vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 7 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2013-B-014) folgende ZVT bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a): „[…]

- *in der Dreifachkombination mit einem DPP-4-Inhibitor und Metformin: Metformin+Humaninsulin*

- *in der Dreifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin: Metformin+Humaninsulin*

- *in der Kombination mit einer Insulintherapie mit und ohne Metformin: Metformin+Humaninsulin*

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

Die Zulassung für Empagliflozin schließt in der Dreifachtherapie bzw. der Kombination mit Insulin zusätzlich auch andere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln ein. Mögliche Kombinationspartner sind *Glucagon-like-peptide-1*-Rezeptoragonisten, Alpha-Glukosidasehemmer und Glinide (Boehringer Ingelheim 2014). Da diese Kombinationspartner in den Studien mit Empagliflozin nicht untersucht wurden, wird auf eine

weitere Darstellung der möglichen Kombinationen im Dossier verzichtet. Glitazone sind nicht berücksichtigt worden, da sie in Deutschland nicht mehr verordnungsfähig sind (Bundesärztekammer et al. 2013).

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

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

| **Intervention** | **Patientenpopulation** | **ZVT laut G-BA** | **Bezeichnung im Dossier** |
|---|---|---|---|
| Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens für Empagliflozin bei Patienten, die Empagliflozin+zwei OAD erhalten | Patienten mit Metforminverträglichkeit | Metformin+ Humaninsulin | Fragestellung C1 |
| | Patienten mit Metforminunverträglichkeit | Humaninsulin | -* |
| Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens für Empagliflozin bei Patienten, die Empagliflozin+Insulin (±ein oder zwei OAD) erhalten | Patienten mit Metforminverträglichkeit | Metformin+ Humaninsulin | Fragestellung C2 |
| | Patienten mit Metforminunverträglichkeit | Humaninsulin | -* |
| ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie<br>* Diese Gruppe kann im Rahmen des Modul 4C nicht dargestellt werden, da in allen Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Dreifachtherapie mit Empagliflozin bzw. zur Kombination mit Insulin entweder Metformin als Kombinationspartner gewählt wurde oder Metforminunverträglichkeit in den Studien nicht erfasst wurde. | | | |

Im Beratungsgespräch wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) angefragt, ob der G-BA *„zur Anerkennung eines Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit einer Insulintherapie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach dem G-BA-Beschluss zur Bildung einer gemeinsamen Festbetragsgruppe von Human- und Analoginsulinen auch die Studienpopulationen mit Analoginsulin als Basistherapie berücksichtigt*“. Hierzu bezog der G-BA die Position, dass für „*Insulin-Analoga […] nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin* (besteht) *[…]. Sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden, sind die Studienergebnisse auf mögliche Effektmodifikatoren durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen. […]. Demnach* (wird) *bei der Nutzenbewertung von Empagliflozin ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt […], in denen Analoginsuline eingesetzt wurden.*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a).

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

**Patientenrelevante Endpunkte**

Nutzen und Zusatznutzen sollen hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte aus den Kategorien Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer,

Verbesserung der Lebensqualität, Verlängerung des Überlebens oder Verringerung von Nebenwirkungen anhand patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt werden.

**Studientypen**

Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin werden anhand der Ergebnisse von Endpunkten aus RCT dargestellt. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCT liefern für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b).

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

**Patientenpopulation**

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Es werden Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus berücksichtigt, bei denen zwei OAD zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Boehringer Ingelheim 2014).

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

- Erwachsene Patienten mit T2DM
- Patienten, bei denen zwei andere OAD zusammen mit Diät und Bewegung für eine Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Es werden Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus berücksichtigt, bei denen Insulin (±ein oder zwei OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Boehringer Ingelheim 2014).

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

- Erwachsene Patienten mit T2DM
- Patienten, bei denen Insulin (±ein oder zwei OAD) zusammen mit Diät und Bewegung für eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht.

**Intervention**

Empagliflozin ist die zu prüfende Intervention. *„Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 $m^2$ haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg.“* (Boehringer Ingelheim 2014). Die Bewertung von Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit zwei anderen OAD (Fragestellung C1) bzw. in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) (Fragestellung C2) erfolgt gemäß der Fachinformation für die Dosierungen von 10 mg/Tag und 25 mg/Tag.

Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner sind in Tabelle 4-E dargestellt. Darüber hinaus sind auch Kombinationen mit *Glucagon-like-peptide-1*-Rezeptoragonisten, *alpha*-Glukosidasehemmern und Gliniden möglich. Da diese Kombinationspartner in den Studien mit Empagliflozin nicht untersucht wurden, wird auf eine weitere Darstellung der möglichen Kombinationen im Dossier verzichtet. Glitazone sind nicht berücksichtigt worden, da sie in Deutschland keine Verordnungsrelevanz besitzen (Bundesärztekammer et al. 2013).

Tabelle 4-E: Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner

| **Wirkstoff** | **Anfangsdosis** | **Maximaldosis** | **Quelle** |
|---|---|---|---|
| Metformin | 2-3x500 mg/Tag | 3x1.000 mg/Tag | (Merck 2010) |
| DPP-4-Inhibitoren | | | |
| Saxagliptin | 1x5 mg/Tag | 5 mg/Tag | (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014) |
| Sitagliptin | 1x100 mg/Tag | 100 mg/Tag | (Merck Sharp und Dohme 2013) |
| Vildagliptin | 2x50 mg/Tag | 100 mg/Tag | (UCB Pharma 2013) |
| Sulfonylharnstoffe | | | |
| Glibenclamid | 1,75-3,5 mg/Tag | 10,5 mg/Tag | (STADApharm 2010) |
| Glimepirid | 1 mg/Tag | 6 mg/Tag | (AbZ-Pharma 2013) |
| Insulin | Individuell angepasst | -- | (Novo Nordisk 2012) |

**Vergleichstherapie**

ZVT für den Wirkstoff Empagliflozin in der Dreifachtherapie bzw. in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) ist die Zweifachtherapie mit Metformin+Insulin bzw. Humaninsulin bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit. Zulassungskonforme Dosierungen sind in Tabelle 4-F dargestellt.

Tabelle 4-F: Zulassungskonforme Dosierungen der Vergleichstherapie

| **Wirkstoff** | **Anfangsdosis** | **Maximaldosis** | **Quelle** |
|---|---|---|---|
| Metformin | 2-3x500 mg/Tag | 3x1.000 mg/Tag | (Merck 2010) |
| Insulin | Individuell angepasst | -- | (Novo Nordisk 2012) |

**Endpunkte**

In den Studien müssen gemäß §35a des Sozialgesetzbuchs (SGB) V patientenrelevante therapeutische Effekte untersucht werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in Kapitel 5 Abschnitt 1 §3 der Verfahrensordnung des G-BA jeder Effekt betrachtet, der sich den folgenden Kategorien zuordnen lässt:

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

**Studientyp**

Es werden nur RCT betrachtet, da sie bei adäquater Durchführung mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b).

**Studiendauer**

Es werden nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Einstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013c).

**Publikationstyp**

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

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) und C2 sind in Tabelle 4-G und Tabelle 4-H dargestellt.

Tabelle 4-G: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| | | |
|---|---|---|
| **Einschlusskriterien** | | |
| E1 | Population | Erwachsene mit T2DM, bei denen zwei andere OAD, nicht Insulin, zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen |
| E2[1] | Intervention | Dreifachtherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag)+zwei andere OAD (nicht Insulin) |
| E3[1] | Vergleichs-intervention | a: Zweifachtherapie mit Metformin+Insulin<br>b: Brückenkomparatoren möglich und werden akzeptiert: Metformin+Placebo; Metformin+Placebo+SU; Metformin oder Metformin+SU |
| E4 | Endpunkte | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde untersucht |
| E5 | Studientyp | RCT |
| E6 | Studiendauer | ≥24 Wochen |
| E7 | Publikationstyp | Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht |
| E8 | Sprache | Deutsch oder Englisch |
| **Ausschlusskriterien** | | |
| A1 | Population | Patienten mit einem anderen Diabetes Typ, behandlungsnaive Patienten |
| A2 | Intervention | Dreifachtherapie mit Empagliflozin in einer anderen Dosierung als 10 mg oder 25 mg/Tag; Mono- oder Zweifachtherapie mit Empagliflozin |
| A3 | Studien- und Publikationstyp | Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, *in vitro* oder genetische Studien, *case report*, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle |
| CONSORT: *Consolidated standards of reporting trials;* OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (engl. *randomized controlled trial);* T2DM: Diabetes mellitus Typ 2<br>1: Bei der Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss nur E3 zutreffen, nicht jedoch E2. Bei der Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel muss nur E2 und E3a zutreffen, nicht jedoch E3b. | | |

Tabelle 4-H: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| **Einschlusskriterien** | | |
|---|---|---|
| E1 | Population | Erwachsene mit T2DM, bei denen Insulin (±ein oder zwei OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht |
| E2 | Intervention | Kombinationstherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag)+Insulin (±ein oder zwei OAD) in zulassungskonformer Dosierung |
| E3 | Vergleichs-intervention | Zweifachtherapie mit Metformin+Insulin |
| E4 | Endpunkte | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde untersucht |
| E5 | Studientyp | RCT |
| E6 | Studiendauer | ≥24 Wochen |
| E7 | Publikationstyp | Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. |
| E8 | Sprache | Deutsch oder Englisch |
| **Ausschlusskriterien** | | |
| A1 | Population | Patienten mit einem anderen Diabetes Typ, behandlungsnaive Patienten |
| A2 | Intervention | Dreifachtherapie mit Empagliflozin in einer anderen Dosierung als 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag; Monotherapie mit Empagliflozin |
| A3 | Studien- und Publikationstyp | Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, *in vitro* oder genetische Studien, *case report*, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle |
| CONSORT: *Consolidated standards of reporting trials;* OAD: orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (engl. *randomized controlled trial*); T2DM: Diabetes mellitus Typ 2 | | |

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten

4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 08.07.2014. Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit der ZVT erfolgte am 10.07.2014. Beide Recherchen wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, dem Cochrane Central Register of Controlled Trials und der Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong et al. 2006). Die Suchstrategien in den Cochrane-Datenbanken wurden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es wurde gemeinsam für die Fragestellungen C1 und C2, jedoch mit unterschiedlichen Ein- und

Ausschlusskriterien gesucht. Zusätzlich wurde eine separate Suche nach Studien mit der ZVT für Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) durchgeführt.

Für den Nachweis des Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen zu aktiv- und Placebo-kontrollierten Studien mit Empagliflozin gesucht.

Für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin wurde primär nach aktivkontrollierten Studien gesucht. Falls solche Studien nicht zur Verfügung standen, wurde eine zusätzliche systematische Literaturrecherche zur ZVT Metformin+Insulin durchgeführt.

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

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

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

  URL: http://www.ClinicalTrials.gov/ (letzte Suche am 08.07.2014 [Anhang 4-B1] und am 19.05.2014 [Anhang 4-B2])

- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)

  URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (letzte Suche am 08.07.2014 [Anhang 4-B1] und am 19.05.2014 [Anhang 4-B2])

- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

  URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (letzte Suche am 08.07.2014 [Anhang 4-B1] und am 19.05.2014 [Anhang 4-B2])

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

  URL: http://apps.who.int/trialsearch (letzte Suche am 08.07.2014 [Anhang 4-B1] und am 19.05.2014 [Anhang 4-B2])

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

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

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

***A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene***

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

***B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene***

- Verblindung der Endpunkterheber

- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

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

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

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

### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

#### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

---

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

**Patientencharakteristika**

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

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Ethnische Herkunft
- Geografische Region
- Diabetesdauer in Jahren
- HbA1c in %
- BMI in kg/m²
- Hüftumfang in cm
- Nüchternplasmaglukose (NPG) in mg/dl
- Blutdruck in mmHg
- Patienten mit kontrolliertem Blutdruck SBP/DBP <130/80 mmHg
- Patienten mit Hypertonie in der Vorgeschichte
- Nierenfunktion (eGFR)

Da die Unterteilung in *hispanics* und *non-hispanics* für die deutschen Gegebenheiten nicht relevant ist, wird das Patientencharakteristikum Ethnie nicht im Dossier dargestellt.

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (engl. *standard deviation* [SD]) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten und Anteile.

Die Darstellung der Patientencharakteristika befindet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**Patientenrelevante Endpunkte**

Die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin soll gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a des SGB anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte erfolgen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in §3 Absatz 1 jeder Effekt betrachtet, der eine

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

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt. Dabei werden in erster Linie Endpunkte berücksichtigt, die in diesem Sinne zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustands abbilden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b). Sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch der G-BA (2. Kapitel §§ 11, 13; 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 VerfO) benennen die Bereiche Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und Lebensqualität als patientenrelevant (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c); (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b).

Nachfolgend werden die in diesem Modul dargestellten Endpunkte entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu den oben genannten Kategorien aufgelistet.

***Verbesserung des Gesundheitszustands***

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

***Verlängerung des Überlebens***

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

***Verringerung von Nebenwirkungen***

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

Stetige Variablen werden mit MW und Standardfehler (engl. *standard error* [SE]) beschrieben und zum Vergleich zwischen den Gruppen eine adjustierte (adj.) Mittelwertdifferenz (MWD) mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Für dichotome Variablen werden Anzahl und Prozent berichtet. In einigen Fällen werden adj. *Odds Ratio* (OR) beschrieben, die anhand der Kovarianzanalyse (engl. *analysis of covariance* [ANCOVA]) berechnet wurden.

Abgesehen vom HbA1c-Wert sowie Blutdruckänderung wurden alle gelisteten Endpunkte in mehreren IQWiG-Abschlussberichten als patientenrelevant definiert (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008, 2009a, 2009b). Gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) stellen Gewichts- und Blutdruckkontrolle zusätzliche Therapieziele bei der Behandlung von Patienten mit T2DM dar (Bundesärztekammer et al. 2013). Aus Sicht von Boehringer Ingelheim sind die Reduktion des HbA1c-Werts sowie die Kontrolle des Gewichts und des Blutdrucks als patientenrelevant einzustufen. Im nachfolgenden wird die Patientenrelevanz der Endpunkte noch einmal begründet.

<u>Hypoglykämien</u>

Ziel der Behandlung des T2DM ist eine langfristige Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (Bundesärztekammer et al. 2013; Matthaei et al. 2009b). Dabei kann eine intensivierte PG-Senkung ein erhöhtes Risiko von hypoglykämischen Ereignissen zur Folge haben (UK Prospective Diabetes Study Group 1998). Eine verringerte Hypoglykämierate unter Berücksichtigung der PG-Senkung stellt eine Verbesserung der Therapie auch im Sinne einer Verbesserung des Sicherheitsprofils der

Substanz dar. Pharmakotherapeutisch verursachte Hypoglykämien sind bei schwerer Ausprägung als schwerwiegende Nebenwirkungen zu bewerten, da sie unter Umständen lebensbedrohlich sein, bleibende Schäden verursachen oder zu Hospitalisierung führen können. Dies ist nach Definition des G-BA und IQWiG unmittelbar für den Patienten relevant (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b).

Hypoglykämische Ereignisse wurden in folgende Subkategorien unterteilt (Tabelle 4-I)

Tabelle 4-I: Definition der hypoglykämischen Ereignisse

| | |
|---|---|
| Bestätigte Hypoglykämien | Asymptomatische Hypoglykämie: Hypoglykämie wird nicht von den üblichen Symptomen begleitet, aber die Plasmaglukosekonzentration sinkt auf ≤3,9 mmol/l (≤70 mg/dl) |
| | Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Plasmaglukosekonzentration zwischen ≥3,0 mmol/l und ≤3,9 mmol/l (≥54 mg/dl und ≤70 mg/dl); Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet |
| | Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Plasmaglukosekonzentration von <3,0 mmol/l (<54 mg/dl): Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet, der Patient benötigt aber noch keine Fremdhilfe |
| | Schweres hypoglykämisches Ereignis: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 70 | |

Um Fehler durch subjektive Interpretationen von Ereignissen zu vermeiden, wurden – mit Ausnahme der schweren Hypoglykämien – nur Hypoglykämien berücksichtigt, die durch eine Messung der PG-Konzentration bestätigt wurden. Mögliche Einschränkungen der Validität der bestätigten Hypoglykämien entstehen somit lediglich durch Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch die Patienten. Ein schweres hypoglykämisches Ereignis ist durch die aktive Gabe von Kohlenhydraten, Glucagon oder wiederbelebende Maßnahmen klar definiert und lässt damit keinen Spielraum für eine subjektive Interpretation des Ereignisses.

Gewichtsveränderung

Zunahmen des Körpergewichts bzw. des BMI treten bei einer Behandlung mit Insulin oder die Insulinsekretion fördernden Medikamenten auf (Russell-Jones und Khan 2007) und werden aufgrund dessen durch das IQWiG als UE eingestuft (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008, 2009b).

Nationale Leitlinien, u.a. die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL), empfehlen eine Gewichtsreduktion bei Patientinnen und Patienten mit T2DM und Adipositas, da diese mit einer Verbesserung der PG-Kontrolle und einer Verbesserung oder Risikoverminderung bzgl. Komorbiditäten wie beispielsweise koronarer Herzkrankheit oder erhöhtem Blutdruck assoziiert sein kann Bundesärztekammer (BÄK) 2013 #1792}(Matthaei et al. 2009b). Dabei wird in der NVL für Patienten mit einem BMI >27 kg/m² und ≤35 kg/m² eine Gewichtsreduktion von ca. 5% als Ziel angegeben, bei Patienten mit einem BMI >35 kg eine

von >10%. Eine Gewichtsreduktion um die angegebenen 5% bzw. 10% gilt in der NVL als therapeutisch relevante Zielgröße (Bundesärztekammer et al. 2013).

Übergewicht birgt eine Reihe von weiteren Risiken: In zahlreichen Publikationen wurde die Assoziation von Übergewicht und Insulinresistenz (ausgedrückt in Plasma Proinsulin:Insulin-Verhältnis; *Homeostasis Model Assessment* der Insulinresistenz) beschrieben. Insulinresistenz gilt als eigenständiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen und ist darüber hinaus eng mit anderen, das kardiovaskuläre Risiko erhöhenden Faktoren assoziiert, z.B. Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion, Gerinnungsstörungen und inflammatorische Aktivierung (Calle et al. 1999; DeFronzo 2010; Hu et al. 2004; Marx 2003; Wilson et al. 2002; Yan et al. 2006).

Blutdruckänderung

Die Senkung des Blutdrucks ist ein wesentliches Therapieziel, da diese die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduziert (European Society of Hypertension und European Society of Cardiology 2013). Der blutdrucksenkende Effekt von Empagliflozin wird von Boehringer Ingelheim ebenfalls als patientenrelevant erachtet, da ein hoher Prozentsatz der Typ-2-Diabetiker gleichzeitig wegen Hypertonie behandelt wird. Nach Auswertungen des deutschen Diabetesregisters DiaRegis liegt in Deutschland bei über 80% der Patienten ein Bluthochdruck vor (Bramlage et al. 2010).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer aktuellen Analyse der PMV Forschungsgruppe basierend auf der Versichertenstichprobe der AOK / KV Hessen mit inzidenten Diabetikern zwischen den Jahren 2002 und 2003, die nach der Diagnosestellung für sieben Jahre untersucht worden sind. Ein Bluthochdruck wurde dort bei 76,7% der 3.982 neu diagnostizierten Patienten mit T2DM nach dem ersten Behandlungsjahr beobachtet (PMV Forschungsgruppe 2013). Daten aus einer von Boehringer Ingelheim durchgeführten epidemiologischen Studie zur Prävalenz von Nierenerkrankungen bei T2DM bestätigen diese Zahlen: Unter 2.531 eingeschlossenen Patienten mit einem T2DM seit mehr als einem Jahr wurde die Diagnose Hypertonie (gemäß Diagnose des Hausarztes) bei 83% der Patienten gestellt, davon wurden 98% antihypertensiv behandelt (Merker et al. 2011). Trotz der vielfältigen therapeutischen Optionen können bei etwa 75% der Diabetiker die in den Leitlinien formulierten Therapieziele nicht erreicht werden (Ott et al. 2009). Die NVL empfiehlt bei Diabetikern einen SBP/DBP <140/80 mmHg anzustreben (Bundesärztekammer et al. 2013). Langzeitstudien haben gezeigt, dass eine konsequente Blutdruckkontrolle bei Diabetikern eine ausgeprägte und nachhaltige Wirkung im Sinne der Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen erzielt (Hagen et al. 2011). Insbesondere das Risiko einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall (mit tödlichem oder nicht-tödlichem Verlauf) zu erleiden, ist bei Patienten mit T2DM deutlich erhöht (Bundesärztekammer et al. 2013). Zur Darstellung des Effektes auf wesentliche mikro- und makrovaskuläre Ereignisse werden die zu MACE-4 zusammengefassten Ereignisraten von kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris im

Abschnitt 4.3.1.3.1.4 beschrieben. Die Einstufung der Ereignisse wurde von dem verblindeten Komitee für klinische Ereignisse (engl. *clinical event committee*) vorgenommen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheitsparameter Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels und unmittelbar patientenrelevant (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c). Sie bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention ab und geben direkt Information über die UE, die bei der Behandlung mit einem Arzneimittel auftreten können. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung dieser Endpunkte ist in den jeweiligen Kapiteln von Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. UE von besonderem Interesse für die Substanzklasse der SGLT-2-Inhibitoren sind Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und die zu MACE-4 zusammengefassten kardiovaskulären Ereignisse.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

[4] Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.
[5] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes $I^2$ und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine Meta-Analyse kann durchgeführt werden, wenn die untersuchten Einzelstudien sich in der Fragestellung, in den *baseline*-Charakteristika, im Studiendesign und in den Ergebnissen der einzelnen Endpunkte hinreichend ähneln. Ist die notwendige Homogenität zwischen den Studien gegeben, kann eine quantitative Zusammenfassung mittels einer Meta-Analyse erfolgen. Durch eine solche statistische Zusammenfassung der Ergebnisse kann die Aussagekraft der Einzelstudien erhöht werden.

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

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

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

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

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

**Sensitivitätsanalysen auf Studienebene**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ eingestuft.

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

**Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene**

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene durchgeführt, da in Modul 4C aufgrund der Studienlage primär der medizinische Nutzen dargestellt wird.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter

– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Da in Fragestellung C1 keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert wurde und die relevante Studie mit Empagliflozin keinen direkten Vergleich zur ZVT zulässt, kann in Fragestellung C1 nur der Nutzen von Empagliflozin dargestellt. Es werden folglich keine Subgruppenanalysen für diese Fragestellung dargestellt.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

In den beiden Studien, die für Fragestellung C2 relevant sind, war eine Stratifizierung nach der Hintergrundbehandlung Insulin vs. Insulin+Metformin, wie sie zur Beantwortung der Fragestellung C2 nötig ist, nicht vorgesehen (für eine genaue Beschreibung des Studiendesigns siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In Fragestellung C2 wird daher ebenfalls der medizinische Nutzen von Empagliflozin dargestellt. Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen wird aus diesem Grund verzichtet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

[7] Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

---

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

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

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

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da für Empagliflozin keine geeigneten Studien vorliegen mit den Behandlungsarmen Empagliflozin+Insulin (±ein oder zwei OAD), die Insulin gemäß Zulassung in flexibler Dosierung einsetzen. Für die Beschreibung des therapeutischen Nutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) wurden die Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49 verwendet. Ein für die Zusatznutzenbestimmung notwendiger Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist theoretisch möglich auf Basis der Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49, bei denen gemäß EMA-Vorgaben zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Empagliflozin die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde. Eine Anpassung der Insulindosierung war erst in der 2. Studienphase erlaubt, wohingegen der G-BA bereits in dieser anfänglichen Studienphase eine Dosisanpassung fordert. Da bei den Studien 1245.33 und 1245.49 nach den ersten 18 Wochen keine erneute Randomisierung der Patienten stattfand, ist es aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen nicht möglich, die 2. Teile der beiden Studien isoliert zu betrachten, in denen die Insulindosierung angepasst werden konnte. Dies führt dazu, dass nach Ansicht des G-BA aus diesem Grund kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b).

## 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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

| **Studien-bezeichnung** | **Zulassungs-studie (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|
| 1245.2 | ja | abgeschlossen | 8 Tage | Empagliflozin *qd*<br>2,5 mg<br>10 mg<br>25 mg |

| Studien-bezeichnung | Zulassungs-studie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 100 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie |
| 1245.4 | ja | abgeschlossen | 28 Tage | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>100 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie |
| 1245.9 | ja | abgeschlossen | 12 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>5 mg<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Offener Metformin *bid* Arm<br>500 mg – maximal tolerierte Dosis<br>Als Monotherapie |
| 1245.10 | ja | abgeschlossen | 12 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>1 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>25 mg<br>50 mg<br>Placebo *qd*<br>Offener Sitagliptin *qd* Arm<br>100 mg<br>Als Zusatztherapie zu Metformin |
| 1245.15 | ja | abgeschlossen | 28 Tage | Empagliflozin *qd*<br>1 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo<br>Als Monotherapie |
| 1245.19 | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Zusatztherapie zu |

| **Studien-bezeichnung** | **Zulassungs-studie (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Pioglitazon±Metformin |
| 1245.20 | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>25 mg *open-label*<br>Sitagliptin *qd*<br>100 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie |
| 1245.22 | nein | geplant | 52 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>25 mg<br>Sitagliptin *qd*<br>100 mg<br>Als Zusatztherapie zu Metformin |
| 1245.23 | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>25 mg *open-label*<br>Placebo *qd*<br>Als Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoff |
| 1245.24 | ja | abgeschlossen | 78 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>±*Metformin*<br>Sitagliptin *qd*<br>100 mg *open-label*<br>Als Zusatztherapie zu Metformin<br>Metformin *qd*<br>1000-2000 mg *open-label* |
| 1245.25 | nein | laufend | >52 Wochen bis erforderliche Anzahl von kardio-vaskulären Ereignissen erreicht ist | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie oder Zusatztherapie zur Standardtherapie |
| 1245.28 | ja | 1. Phase (104 Wochen) abgeschlossen | 104 Wochen +<br>104 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>25 mg |

| **Studien-bezeichnung** | **Zulassungs-studie (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|
| | | 2. Phase (208 Wochen) laufend | *extension* | Glimepirid *qd*<br>1-4 mg<br>Als Zusatztherapie zu Metformin |
| 1245.29 | nein | geplant | 24 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin |
| 1245.31 | nein | abgeschlossen | 76 Wochen *extension* | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Sitaglitpin *qd*<br>100 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin (±Sulfonyl-harnstoff) oder Pioglitazon (±Metformin) |
| 1245.33 | ja | abgeschlossen | 78 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Zusatztherapie zu Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) |
| 1245.35 | nein | abgeschlossen | 4 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie |
| 1245.36 | ja | abgeschlossen | 52 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Zusatztherapie zur vorbestehenden Therapie |
| 1245.38 | ja | abgeschlossen | 12 Wochen + 40 | 12 Wochen: |

| **Studien-bezeichnung** | **Zulassungs-studie (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|
| | | | Wochen | Empagliflozin *qd*<br>5 mg<br>10 mg<br>25 mg<br>50 mg<br>Placebo *qd*<br>40 Wochen:<br>Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie |
| 1245.42 | ja | abgeschlossen | 4 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>25 mg<br>Hydrochlorothiazid *qd*<br>25 mg<br>Torasemid *qd*<br>5 mg<br>*Open-label*, jeweils allein und in Kombinationen als *cross-over* |
| 1245.44 | nein | abgeschlossen | 1 Woche | Empagliflozin qd<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit maximal zwei OAD |
| 1245.48 | ja | abgeschlossen | 12 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie oder in Kombination mit vorbestehender Therapie |
| 1245.49 | ja | abgeschlossen | 52 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Zusatztherapie zu mehrfach täglichen |

| Studien-bezeichnung | Zulassungs-studie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Injektionen Insulin ±Metformin |
| 1245.52 | nein | abgeschlossen | 52 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Als Zusatztherapie zu einem OAD |
| 1245.53 | nein | abgeschlossen | 9 Tage | Empagliflozin *qd*<br>25 mg<br>Hydrochlorothiazide<br>25 mg<br>Torasemide<br>5 mg<br>Jeweils allein und in Kombinationen |
| 1275.1 | nein | abgeschlossen | 52 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Linagliptin *qd*<br>5 mg<br>Als Monotherapie oder als Kombinationspräparat ±Metformin |
| 1275.9 | nein | laufend | 24 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo<br>jeweils + Linagliptin *qd*<br>5 mg<br>als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin *qd* 5 mg eingestellt waren |
| 1275.10 | nein | laufend | 24 Wochen | Linagliptin *qd*<br>5 mg oder<br>Placebo *qd*<br>jeweils + Empagliflozin |

| Studien-bezeichnung | Zulassungs-studie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 10 mg<br>25 mg<br>*als fixes* Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin *qd* 10 mg oder 25 mg eingestellt waren |
| 1276.1 | nein | laufend | 24 Wochen | Empagliflozin<br>10 mg *qd*<br>25 mg *qd*<br>Metformin *bid*<br>500 mg<br>1000 mg<br>Empagliflozin + Metformin<br>5 mg + 500/1.000 mg *bid*<br>12,5 mg + 500/1.000 mg *bid*<br>Als Monotherapie und in Kombination |
| 1276.10 | nein | abgeschlossen | 16 Wochen | Empagliflozin<br>10 mg *qd*<br>25 mg *qd*<br>5 mg *bid*<br>12,5 mg *bid*<br>Placebo *qd* und *bid*<br>Als Zusatztherapie zu Metformin |
| *bid*: Zweimal täglich (lat. *bis in die*); *qd*: Einmal täglich (lat. *quaque die*) | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen der Tabelle 4-1 entsprechen dem Stand vom 08.07.2014.

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

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

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| 1245.2 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1245.4 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1245.9 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1245.10 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1245.15 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1245.19 | Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt. (Empagliflozin wurde in Kombination mit Pioglitazon untersucht). |
| 1245.20 | Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Monotherapie). |
| 1245.22 | Studie ist geplant. |
| 1245.24 | Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt. (Vergleich gegen Sitagliptin). |
| 1245.25 | Studie noch nicht abgeschlossen. |
| 1245.28 | Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Empagliflozin in der Zweifachtherapie). |
| 1245.29 | Studie ist geplant. |
| 1245.31 | Kriterium E5 Studientyp nicht erfüllt (Extensionsstudie mit Selektionseffekten). |
| 1245.35 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1245.36 | Kriterium E1 Population nicht erfüllt (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion). |
| 1245.38 | Kriterium E1 Population nicht erfüllt (behandlungsnaive und vorbehandelte Patienten eingeschlossen). |
| 1245.42 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1245.44 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1245.48 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1245.52 | Kriterium A3 erfüllt (nicht-kontrollierte Studie). |
| 1245.53 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1275.1 | Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Vergleich gegen Linagliptin oder Kombination von Empagliflozin+Linagliptin). |
| 1275.9 | Studie noch nicht abgeschlossen. |
| 1275.10 | Studie noch nicht abgeschlossen. |
| 1276.1 | Studie noch nicht abgeschlossen. |
| 1276.10 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

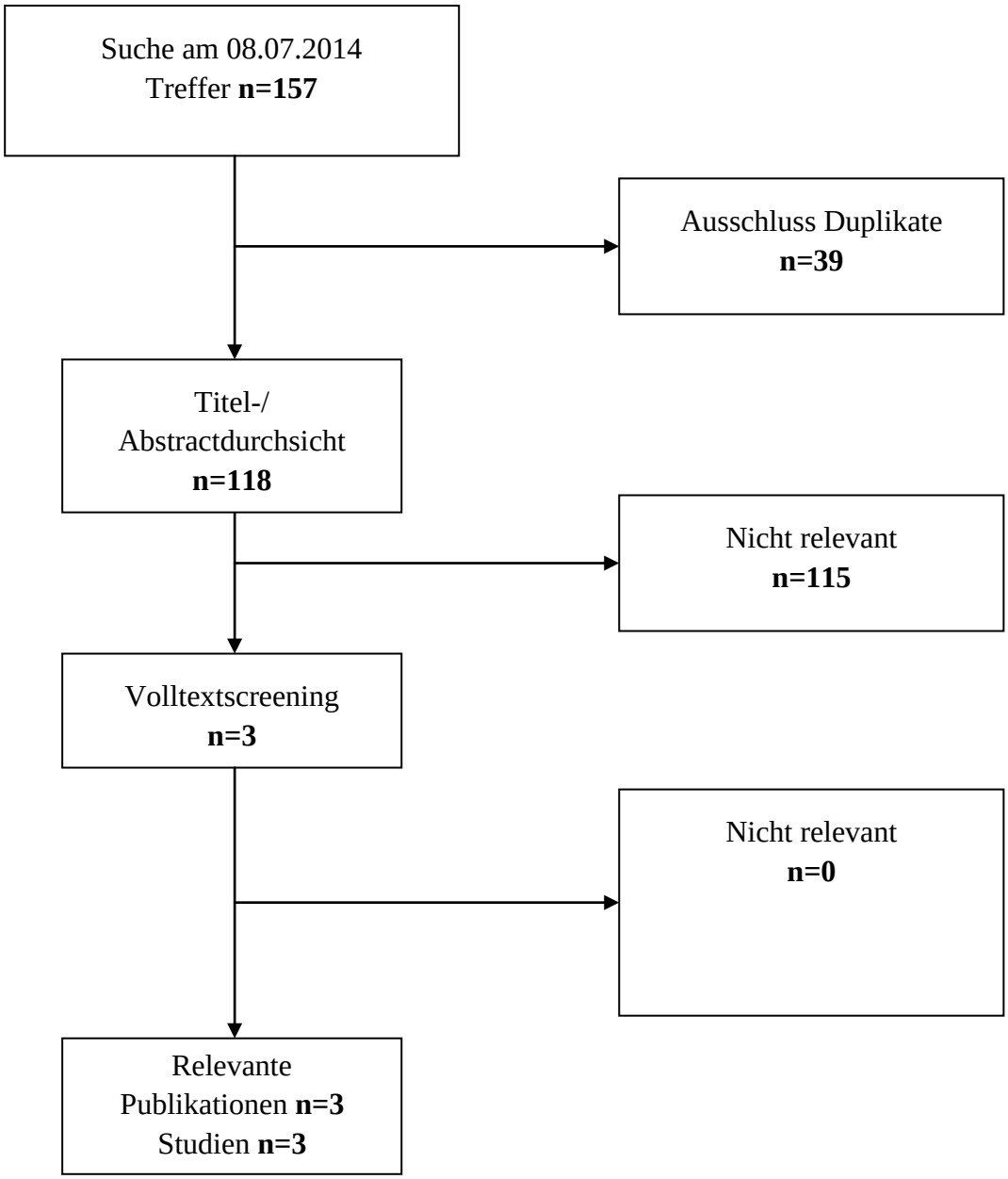



Abbildung 4- 1:Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2 und in Anhang 4-A.

Die Literaturrecherche vom 08.07.2014 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin ergab 157 Treffer, von denen 39 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 118 Treffer wurden alle bis auf drei in der Titel-/Abstractdurchsicht gemäß Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Folglich ergab die Literaturrecherche nach Studien zu Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit zwei OAD bzw. in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) drei relevante Treffer.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

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

| **Studie** | **Identifikationsorte (Name der Studienregisters und Angabe der Zitate[a])** | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)** | **Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** |
|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | |
| 1245.23 | Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014b)<br>(Clinicaltrials.gov 2010b)<br>EU Clinical Trials Register (EU Clinical Trials Register 2010)<br>WHO ICTRP(WHO ICTRP 2012a, 2012b) | ja | ja (Häring et al. 2013) | abgeschlossen |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | |
| 1245.33 | Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2012a)<br>EU Clinical Trials Register (EU Clinical Trials Register 2009)<br>WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013a) | ja | ja (Rosenstock et al. 2013) | abgeschlossen |
| 1245.49 | Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014c)<br>EU Clinical Trials Register (EU Clinical Trials Register 2011)<br>WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013b) | ja | ja (Rosenstock et al. 2014) | abgeschlossen |

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

Die Studie 1245.23 ist eine Placebo-kontrollierte Studie, die Empagliflozin sowohl in der Zweifachtherapie mit Metformin als auch in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff untersuchte. Aufgrund der Nichterfüllung des Einschlusskriteriums E3 (Vergleichsintervention) ist diese Studie für den Nachweis des Zusatznutzens als direkter Vergleich gegenüber der ZVT Insulin+Metfomin nicht geeignet. Sie wird aber für die Darstellung des medizinischen Nutzens verwendet, da es sich um eine zulassungsrelevante Studie handelt.

Die für die Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD]) aufgeführten Studien 1245.33 und 1245.49 untersuchten Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patienten, deren HbA1c-Wert mit Insulin (Basalinsulin bzw. MDI-Insulin) oder der

Kombination von Insulin+Metformin±Sulfonylharnstoff (Studie 1245.33) nicht ausreichend kontrolliert war. In beiden Studien sollte nach zweiwöchiger *run-in*-Phase in der ersten Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung unverändert fortgeführt werden, damit gemäß den EMA-Vorgaben zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde (European Medicines Agency 2012). Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste gemäß G-BA die Kombination mit Empagliflozin aber mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Dies war in der zweiten Phase der Studien möglich. Da die Patienten nach Beendigung der ersten Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die zweite Phase der Studien aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche Gabe von Emgagliflozin im Interventionsarm nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Aus diesem Grund kann für beide Studien der medizinische Nutzen dargestellt werden, der Zusatznutzen kann jedoch nicht quantifiziert werden.

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

Die Recherchen zu Tabelle 4-3 wurden am 08.07.2014 durchgeführt.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt 92 Treffer. Die drei eingeschlossenen Studien 1245.23, 1245.33 und 1245.49 wurden in elf Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben und enthalten somit 81 Registereinträge.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige*

*Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

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

| **Studie** | **Studienkategorie** | | | **verfügbare Quellen[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)** | **gespon-serte Studie[b] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studienbericht (ja/nein [Zitat])** | **Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation (ja/nein [Zitat])** |
| **Placebo-kontrolliert** | | | | | | |
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | | |
| 1245.23 | ja | ja | nein | ja (Boehringer Ingelheim 2012) | ja (Clinicaltrials.gov 2010b, 2014b)<br>(EU Clinical Trials Register 2010)<br>(Pharmnet.Bund 2010a)<br>(WHO ICTRP 2012a, 2012b) | ja (Häring et al. 2013) |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | | |
| 1245.33 | ja | ja | nein | ja (Boehringer Ingelheim 2013a) | ja (Clinicaltrials.gov 2012a)<br>(EU Clinical Trials Register 2009)<br>(WHO ICTRP 2013a) | ja (Rosenstock et al. 2013) |
| 1245.49 | ja | ja | nein | ja (Boehringer Ingelheim 2013b) | ja (Clinicaltrials.gov 2014c)<br>(EU Clinical Trials Register 2011)<br>(WHO ICTRP 2013b)<br>(Pharmnet.Bund 2010b) | ja (Rosenstock et al. 2014) |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - |

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die bibliografische Literaturrecherche zeigte, dass keine direkte Vergleichsstudie mit Empagliflozin existiert, die zur Darstellung des Zusatznutzens im Vergleich zur

vorgegebenen ZVT für die Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie) oder C2 geeignet ist.

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | | |
| 1245.23 | RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational | Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin alleine oder Metformin +Sulfonyl-harnstoff | Randomisierte Population: n=1.307<br><br><u>Zweifachtherapie:</u><br>Empagliflozin 10 mg +Metformin (n=217)<br>Empagliflozin 25 mg +Metformin (n=214)<br>Placebo+Metformin (n=207)<br><br><u>Dreifachtherapie:</u><br>Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff (n=226)<br>Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff (n=218)<br>Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff (n=225) | *Run-in*: zwei Wochen<br>Behandlung: 24 Wochen<br>Nachbeobachtung: eine Woche | Multinational:<br>148 Zentren in 12 Ländern:<br>China, Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Slowakei, Slowenien, Taiwan, Türkei, USA<br>07/2010 - 02/2012 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>HbA1c-Veränderung von *baseline* bis Woche 24<br><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u>:<br>Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 24<br>Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 24<br>UE während 24 Wochen<br>UE besonderer Bedeutung während 24 Wochen[1]<br>SUE nach 24 Wochen<br>Studienabbruch aufgrund von UE während 24 Wochen<br>Hypoglykämien während 24 Wochen |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 3, 4, 53 | | | | | | |

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

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

BMI: *Body Mass Index;* HbA1c: Subfraction „c“ des glykierten Hämoglobin; I.E.: Internationale Einheit(en); MACE: *Major adverse cardiovascular event;* NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (engl. *randomized controlled trial*); UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

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

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

| Studie | Empagliflozin mg | Placebo | Vorbehandlung |
|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | |
| 1245.23 | Dreifachtherapie:<br>Empagliflozin 10 mg *qd* oder 25 mg *qd*<br>Hintergrundtherapie: Metformin +Sulfonylharnstoff | Dreifachtherapie:<br>Placebo *qd*<br>Hintergrundtherapie: Metformin +Sulfonylharnstoff | Zwei Wochen Placebo-*run-in*-Phase für alle Patienten |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | |
| 1245.33 | Empagliflozin 10 mg *qd*<br>oder<br>Empagliflozin 25 mg *qd*<br>oder<br>Placebo *qd*<br>Hintergrundtherapie: Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | Placebo *qd*<br>Hintergrundtherapie: Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | Zwei Wochen Placebo-*run-in*-Phase für alle Patienten. |
| 1245.49 | Empagliflozin 10 mg *qd* oder 25 mg *qd*<br>Hintergrundtherapie: MDI-Insulin (±Metformin) | Placebo *qd*<br>Hintergrundtherapie: MDI-Insulin (±Metformin) | Zwei Wochen Placebo-*run-in*-Phase für alle Patienten. |
| *qd:* Einmal täglich (lat. *quaque die*); MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika | | | |

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

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

BMI: *Body Mass Index;* FAS: *Full analysis set;* m: Männlich; MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); MW: Mittelwert; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; SD: Standardabweichung; w: Weiblich;

FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

| | | **Patienten mit ethnischer Herkunft n (%)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Behandlungsgruppe** | **N** | **weiß** | **asiatisch** | **afroamerika-nisch** | **andere** |
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | |
| **1245.23** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg+Metformin +Sulfonylharnstoff | 225 | 89 (39,6) | 129 (57,3) | 3 (1,4) | 4 (1,8) |
| Empagliflozin 25 mg+Metformin +Sulfonylharnstoff | 216 | 85 (39,4) | 125 (57,9) | 3 (1,4) | 3 (1,4) |
| Placebo+Metformin +Sulfonyl-harnstoff | 225 | 88 (39,1) | 127 (56,4) | 7 (3,1) | 3 (1,3) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 163, 164 | | | | | |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | |
| **1245.33** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 119 (70,4) | 37 (21,9) | 12 (7,1) | 1 (0,6) |
| Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 111 (71,6) | 28 (18,1) | 15 (9,7) | 1 (0,6) |
| Placebo+Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 170 | 113 (66,5) | 33 (19,4) | 21 (12,4) | 3 (1,8) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a)S. 108, 109 | | | | | |
| **1245.49** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 175 (94,1) | 0 | 7 (3,8) | 4 (2,1) |
| Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 182 (96,3) | 1 (0,5) | 4 (2,1) | 2 (1,1) |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 174 (92,6) | 2 (1,1) | 8 (4,3) | 4 (2,1) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 92, 93 | | | | | |

FAS: *Full analysis set;* MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

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

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

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

FAS: *Full analysis set;* MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika
1: >5 Jahre
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

| Behandlungsgruppe | N | HbA1c (%) MW (SD) | Patienten in HbA1c n (%) <8,5% | Patienten in HbA1c n (%) ≥8,5% | NPG (mg/dl) MW (SD) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | |
| **1245.23** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonyl-harnstoff | 225 | 8,07 (0,81) | 157 (69,8) | 68 (30,2) | 151,0 (32,8) |
| Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonyl-harnstoff | 216 | 8,10 (0,83) | 151 (69,9%) | 65 (30,1) | 156,5 (33,7) |
| Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff | 225 | 8,15 (0,83) | 151 (67,1) | 74 (32,9) | 151,7 (35,8) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 163, 164, 175 | | | | | |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | |
| **1245.33** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 169 | 8,27 (0,83) | 102 ( 60,4) | 67 (39,6) | 138,4 (52,7) |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 155 | 8,27 (0,84) | 95 ( 61,3) | 60 (38,7) | 146,4 (44,5) |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 170 | 8,18 (0,79) | 97 ( 57,1) | 73 ( 42,9) | 142,1 (46,3) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 100, 108, 109 | | | | | |
| **1245.49** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 8,39 (0,74) | 78 (41,7) | 109 (58,3) | 159,1 (47,9) |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 8,29 (0,72) | 77 (40,5) | 113 (59,5) | 150,3 (48,6) |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 8,33 (0,72) | 78 (41,3) | 111 (58,7) | 151,6 (45,8) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 87, 92, 93 | | | | | |

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); MW: Mittelwert; NPG: Nüchternplasmaglukose ; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; SD: Standardabweichung (engl. *standard deviation*)
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

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

DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); FAS: *Full analysis set;* MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); MW: Mittelwert; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); SD: Standardabweichung (engl. *standard deviation*) FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

| | | **Patienten mit Nierenfunktion eGFR (ml/min/1,73 m²)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Behandlungsgruppe** | **N** | **≥90 n (%)** | **60 - <90 n (%)** | **30 - <60 n (%)** | **<30 n (%)** |
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | |
| **1245.23** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff | 225 | 92 (40,9) | 114 (50,7) | 19 (8,4) | 0 |
| Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff | 216 | 94 (43,5) | 105 (48,6) | 17 (7,9) | 0 |
| Placebo+Metformin +Sulfonyl-harnstoff | 225 | 94 (41,8) | 109 (48,4) | 22 (9,8) | 0 |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 163, 164 | | | | | |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | |
| **1245.33** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 60 (35,5) | 84 (49,7) | 23 (13,6) | 2 (1,2) |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 50 (32,3) | 74 (47,7) | 30 (19,4) | 1 (0,6) |
| Placebo+Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 170 | 62 (36,5) | 83 (48,8) | 24 (14,1) | 1 (0,6) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 108, 109 | | | | | |
| **1245.49** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 65 (34,9) | 108 (58,1) | 13 (7,0) | 0 |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 70 (37,0) | 112 (59,3) | 7 (3,7) | 0 |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 60 (31,9) | 120 (63,8) | 8 (4,3) | 0 |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 92, 93 | | | | | |

eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate (engl. *glomerular filtration rate*); FAS: *Full analysis set;* MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

***Design***

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

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

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

Die statistischen Auswertungen erfolgten separat für die Behandlungsarme mit Metformin und mit Metformin+Sulfonylharnstoff. Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert nach geografischer Region, Grad der Nierenfunktion und

*baseline*-HbA1c. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden sequentiell anhand eines ANCOVA-Modells analysiert. Alle weiteren Wirksamkeits-Endpunkte wurden explorativ betrachtet.

***Studienpopulation***

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

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

Hinsichtlich demografischer Charakteristika sind alle drei Behandlungsarme mit Metformin+Sulfonylharnstoff Hintergrundmedikation sehr homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 10 mg / Empagliflozin 25 mg / Placebo bei 57,0 / 57,4 / 56,9 Jahren, und 50,2% / 52,8% / 49,8% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 96,7 / 96,9 / 95,6 cm, der durchschnittliche BMI bei 28,32 / 28,32 / 27,90 kg/m$^2$ (Tabelle 4-7). Bezüglich der soziodemografischen Charakteristika Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-8, Tabelle 4-9). Hinsichtlich der Dauer der T2DM-Erkrankung waren die drei relevanten Behandlungsarme vergleichbar. Insgesamt hatten 32,9 / 36,6 / 41,8% der Patienten die Diabetes-Diagnose vor 5 bis 10 Jahren erhalten und 39,6 / 40,3 / 41,3% vor über 10 Jahren (Tabelle 4-10). Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 151,0 / 156,5 / 151,7 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu *baseline* waren 8,07 / 8,10 / 8,15%. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,5% war in allen Behandlungsarmen am größten (69,8 / 69,9 / 67,1%) (Tabelle 4-11). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei *baseline* ermittelt. Diesbezüglich gab es nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte bzgl. Hypertonie hatten 63,6 / 59,7 / 55,6% der Patienten (Tabelle 4-12). Die Nierenfunktion wurde über die glomeruläre Filtrationsrate ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte bei *baseline* einen Wert zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (50,7 / 48,6 / 48,4%). Werte unter 30 wurden in keiner der drei Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-13). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den drei relevanten Behandlungsarmen bei *baseline* sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die Behandlungen ermöglicht.

Folgende Populationen wurden für die Auswertung der Studie verwendet und wie folgt definiert (Boehringer Ingelheim 2012): Das *screened set* umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten mit Metformin+Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie (N=1.010). Das *randomised set* schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=669). Das *treated set* umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine

Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N=666). Dieses entspricht dem *full analysis set* (FAS) (N=666). Das FAS-*completers set* bildet eine Subpopulation des FAS und schließt alle Patienten ein, die mindestens 161 Tage der Behandlung abgeschlossen haben, deren letzte Einnahme der Studienmedikation innerhalb des definierten Zeitfensters ±sieben Tagen der letzten *on-treatment* Visite war und die eine Messung des HbA1c bei der letzten *on-treatment* Visite aufweisen (N=598). Das *per-protocol set* (PPS) bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentliche Protokollverletzung aufwiesen (N=590). Hier wiederum gibt es eine zu den FAS-*completers* äquivalente Subpopulation des PPS, die PPS-*completers*, welche alle PPS-Patienten umfasst, die mindestens 161 Tage der Behandlung abschlossen (N=556).

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

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

***Design***

Die Studie 1245.33 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2013a). In parallelen Gruppen wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik von Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Behandlung mit Empagliflozin bzw. Placebo erfolgte über 78 Wochen als Zusatztherapie zu Basalinsulin (Insulin glargin, Insulin detemir oder NPH-Insulin)±Metformin±Sulfonylharnstoff bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Die Insulin-Dosierung sollte in den ersten 18 Wochen konstant gehalten werden (mit Ausnahme der *rescue*-Medikation) und konnte in den nachfolgenden 60 Wochen angepasst werden. Die Zusatzbehandlung mit Metformin±Sulfonylharnstoffen durfte während der Studienteilnahme nicht verändert werden. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im *double-dummy*-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in der Studie 494 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg/Tag zu Empagliflozin 25 mg/Tag zu Placebo) randomisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Systems *Interactive voice response system / interactive web response system* (IVRS/IWRS) erstellt. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim *screening* (<8,5%; ≥8,5%) und des Zentrums. Um eine ungleiche Verteilung in Bezug auf Behandlungsmethode und HbA1c-Kategorie zu verhindern, wurden jedem Zentrum ein oder mehrere komplette Blöcke zugeteilt. Die Blockgröße dieser Studie betrug sechs (zwei Patienten pro Studienarm in jedem Block).

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

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

***Studienpopulation***

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

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

Hinsichtlich demografischer Charakteristika sind die Patienten der drei Behandlungsarme homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 10 mg / Empagliflozin 25 mg / Placebo bei 58,6 / 59,9 / 58,1 Jahren, und 55,0 / 60,0 / 52,9% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 106,9 / 107,6 / 104,5 cm, der durchschnittliche BMI bei 32,13 / 32,65 / 31,75 kg/m$^2$ (Tabelle 4-7). Bezüglich der Charakteristika Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme vergleichbar (Tabelle 4-8, Tabelle 4-9).

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

Patientencharakteristika zwischen den drei relevanten Behandlungsarmen bei *baseline* ausgeglichen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die Behandlungen ermöglicht.

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

Aufgrund einer hohen Studienabbruchrate wurde die primäre Analyse auf Basis der FAS-*completers* durchgeführt. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war LOCF, welche zur Fortschreibung von Daten derjenigen Patienten, die eine *rescue*-Medikation erhalten haben, verwendet wurde; d.h. die letzte Messung vor Einnahme der *rescue*-Medikation wurde fortgeschrieben. Bei OC-Werten wurden fehlende Werte nicht durch LOCF ersetzt.

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

***Design***

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

beim *screening* (<8,5%; ≥8,5%), der Nierenfunktion beim *screening*, der geografischen Region und der Hintergrundtherapie. Sechser-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) sorgten für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen.

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

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

***Studienpopulation***

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

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

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

Hinsichtlich der Erkrankungsdauer an T2DM waren die drei Behandlungsarme vergleichbar. Bei über der Hälfte der Patienten wurde die Diagnose vor mehr als 10 Jahren gestellt (64,5 / 74,1 / 69,1%) (Tabelle 4-10). Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 159,1 / 150,3 / 151,6 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu *baseline* waren 8,39 / 8,29 / 8,33%. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤8,5% war in allen Behandlungsarmen ausgewogen (41,7 / 40,5 / 41,3%) (Tabelle 4-11). Es wurden sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck bei *baseline* ermittelt. Es gab nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte bzgl. Hypertonie hatten 78,5 / 75,7 / 79,8% der Patienten (Tabelle 4-12). Die Nierenfunktion wurde über die glomeruläre Filtrationsrate ermittelt. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte bei *baseline* einen Wert

zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (58,0 / 59,3 / 63,8%). Werte unter 30 wurden in keiner der drei Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-13). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den drei relevanten Behandlungsarmen bei *baseline* homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die Behandlungen ermöglicht.

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

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

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

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

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | | | |
| 1245.23 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | | | |
| 1245.33 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 1245.49 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Es handelt sich bei Studie 1245.23 um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe des validierten Systems IXRS. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%), Nierenfunktion beim *screening* (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60-<90 ml/min/1,73 m²; moderate Niereninsuffizienz eGFR 30-<60 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Die Randomisierung ist als adäquat einzustufen. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des *double-dummy*-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Die Studie 1245.33 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe des validierten Systems IVRS/IWRS. Die von dem System erstellten Codes zur Randomisierung wurden von einem Studien-unabhängigen Statistiker geprüft. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%) und dem Untersuchungszentrum. Die Randomisierung ist als adäquat einzustufen. Patienten und Prüfärzte waren während der

Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Zur Gewährleistung der Verblindung wurde ein *double-dummy*-Design verwendet. Zudem war die Berichterstattung ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Für Studie 1245.33 ist das Verzerrungspotenzial dementsprechend als niedrig anzusehen.

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

Bei der Studie 1245.49 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe des validierten Systems IXRS. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%), Nierenfunktion beim *screening* (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60-<90 ml/min/1,73 m²), Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika) und antidiabetischer Hintergrundbehandlung (Insulin-Monotherapie oder Insulin in Kombination mit Metformin). Die Randomisierung ist als adäquat einzustufen. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des *double-dummy*-Designs. Zudem war die Berichterstattung ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist dementsprechend als niedrig anzusehen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

| Studie | Veränderung im HbA1c | Gewichts-veränderung | Blutdruck-änderung | Gesamtrate UE |
|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | |
| 1245.23 | ja | ja | ja | ja |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | |
| 1245.33 | ja | ja | ja | ja |
| 1245.49 | ja | ja | ja | ja |
| HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; UE: unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse | | | | |

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil II)

| Studie | UE von besonderem Interesse[1] | Studienabbruch aufgrund von UE | SUE | Hypoglykämien |
|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | |
| 1245.23 | ja | ja | ja | ja |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | |
| 1245.33 | ja | ja | ja | ja |
| 1245.49 | ja | ja | ja | ja |

SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: UE von besonderer Bedeutung umfassen Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-4-Ereignisse.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

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

#### 4.3.1.3.1.1 Veränderung im HbA1c – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Veränderung im HbA1c

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | |
| 1245.23 | Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von *baseline* bis Woche 24 (primärer Endpunkt). FAS (LOCF)-Population[1].<br>*Responder*-Analyse:<br>Anteil der Patienten mit HbA1c-Wert <7% nach 24 Wochen, die bei *baseline* einen HbA1c-Wert ≥7% hatten. FAS (NCF)-Population[2]. |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 53, 84 | |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | |
| 1245.33 | Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von *baseline* bis Woche 18 (primärer Endpunkt) und Woche 78. FAS (LOCF)-Population[1] und FAS-*completer*-Population[3].<br>*Responder*-Analyse:<br>Anteil der Patienten berechnet, die nach 78 Wochen einen HbA1c-Wert <7% erreichten, für Patienten, die bei *baseline* einen HbA1c-Wert ≥7% hatten. FAS (NCF)-Population[2]. |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 46, S. 64 | |
| 1245.49 | Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von *baseline* bis Woche 18 (primärer Endpunkt) und Woche 52. FAS (LOCF)-Population[1].<br>*Responder*-Analyse:<br>Anteil der Patienten berechnet, die nach 52 Wochen einen HbA1c-Wert <7% erreichten, für Patienten, die bei *baseline* einen HbA1c-Wert ≥7% hatten. FAS (NCF)-Population[2]. |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b)S. 39, S. 74 | |
| FAS: *Full analysis set*; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation carried forward*; NCF: *Non-completers considered failure*<br>1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).<br>2: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.<br>3: FAS-*completer*-Population: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt abgeschlossen haben. | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | | |
| 1245.23 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | | |
| 1245.33 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 1245.49 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten in Woche 0, 6, 12, 18 und 24 entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 24 war als primärer Endpunkt definiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Empagliflozin relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten in Woche 0, 12, 18 während der ersten Phase mit fixer Insulindosis und in Woche 30, 42, 54, 66 und 78 in der zweiten Phase mit flexibler Insulindosis entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 18 war als primärer Endpunkt definiert, die Veränderung bis Woche 78 war ein zentraler sekundärer Endpunkt. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Aufgrund der hohen Anzahl der Studienabbrecher wurde für diesen Endpunkt zunächst die FAS-18-*completer*-Population ausgewertet. Die Zahl der Patienten

weicht um mehr als 5% von der FAS (LOCF)-Population, also der ITT-Population ab. Darum wurde für diesen Endpunkt zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse mit der FAS (LOCF)-Population ausgewertet. Da die Effektschätzer um weniger als 5% voneinander abweichen, ist die Verzerrung als minimal anzusehen, und das ITT-Prinzip wird für diesen Endpunkt als adäquat umgesetzt betrachtet. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten in Woche 0, 1, 4, 8, 12, 18, 24, 32, 40, 46 und 52 entnommen. Diese wurden in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung des HbA1c-Wertes während 18 Wochen war als primärer Endpunkt definiert, die Veränderung während 52 Wochen war ein zentraler sekundärer Endpunkt. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie umgesetzt (FAS [LOCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die absolute Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| | | **HbA1c bei *baseline*** | **HbA1c bei Studienende** | **Änderung (%) von *baseline* bis zum Studienende** | **Behandlungseffekt vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Behandlun gs¬gruppe** | **N** | **MW (SE)** | **MW (SE)** | **MWD[3](SE)** | **MWD[3] (%, SE) [95%-KI]** |
| **1245.23** | | | | | |
| **Woche 24 – FAS (LOCF)-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Metformin+ Sulfonyl-harnstoff | 225 | 8,07 (0,05) | 7,26 (0,05) | -0,82 (0,05) | -0,64 (0,07) [-0,77; -0,51] |
| Empagliflozin 25 mg +Metformin+Sulfonyl-harnstoff | 216 | 8,10 (0,06) | 7,33 (0,06) | -0,77 (0,05) | -0,59 (0,07) [-0,73; -0,46] |
| Placebo+Metformin+ Sulfonylharnstoff | 225 | 8,15 (0,06) | 7,97 (0,07) | -0,17 (0,05) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S.2253 | | | | | |

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*);

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die absolute Veränderung im HbA1c (%) von *baseline* bis zum angegebenen Zeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| | | **HbA1c bei *baseline*** | **HbA1c bei angegebenem Zeitpunkt** | **Änderung (%) von *baseline* bis zum angegebenen Zeitpunkt** | **Behandlungseffekt vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Behandlun gs¬gruppe** | **N** | **MW (SE)** | **MW (SE)** | **MWD[3](SE)** | **MWD[3] (%, SE) [95%-KI]** |
| **1245.33** | | | | | |
| **Woche 18 - FAS-18-*completer*-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 132 | 8,26 (0,07) | 7,68 (0,09) | -0,57 (0,07) | -0,56 (0,10) [-0,75; 0,36] |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 117 | 8,34 (0,08) | 7,59 (0,08) | -0,71 (0,07) | -0,70 (0,10) [-0,90; -0,50] |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 125 | 8,10 (0,07) | 8,13 (0,10) | -0,01 (0,07) | |
| **Woche 18 - FAS (LOCF-18)-Population[2]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 8,27 (0,06) | 7,71 (0,08) | -0,55 (0,06) | -0,59 (0,08) [-0,75; -0,42] |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 8,27 (0,07) | 7,58 (0,06) | -0,68 (0,06) | -0,72 (0,09) [-0,89; -0,55] |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 170 | 8,18 (0,06) | 8,24 (0,08) | 0,04 (0,06) | |
| **Woche 78 - FAS-78-*completer*-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 127 | 8,27 (0,07) | 7,76 (0,08) | -0,48 (0,08) | -0,46 (0,10) [-0,70; -0,23] |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 110 | 8,29 (0,08) | 7,62 (0,09) | -0,64 (0,09) | -0,62 (0,10) [-0,87; -0,38] |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 112 | 8,09 (0,07) | 8,14 (0,11) | -0,02 (0,09) | |

| Behandlun gs¬gruppe | N | HbA1c bei *baseline* MW (SE) | HbA1c bei angegebe-nem Zeitpunkt MW (SE) | Änderung (%) von *baseline* bis zum angegebenen Zeitpunkt MWD[3](SE) | Behandlungseffekt vs. Placebo MWD[3] (%, SE) [95%-KI] |
|---|---|---|---|---|---|
| **Woche 78 – FAS (LOCF-78)-Population[2]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 8,27 (0,06) | 7,83 (0,07) | -0,43 (0,07) | -0,48 (0,10) [-0,68; -0,29] |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 8,27 (0,07) | 7,62 (0,07) | -0,64 (0,07) | -0,69 (0,10) [-0,89; -0,49] |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 170 | 8,18 (0,06) | 8,26 (0,09) | 0,05 (0,07) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 402, 410, 706, 711 | | | | | |
| **1245.49** | | | | | |
| **Woche 18 – FAS (LOCF-18)-Population[2]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 8,39 (0,05) | 7,44 (0,05) | -0,94 (0,05) | -0,44 (0,08) [-0,59; -0,29] |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 8,29 (0,05) | 7,29 (0,06) | -1,02 (0,05) | -0,52 (0,07) [-0,67; -0,37] |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 8,33 (0,05) | 7,84 (0,07) | -0,50 (0,05) | |
| **Woche 52 – FAS (LOCF-52)-Population[2]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 8,39 (0,05) | 7,34 (0,07) | -1,03 (0,06) | -0,41 (0,09) [-0,58; -0,24] |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 8,29 (0,05) | 7,10 (0,06) | -1,21 (0,06) | -0,59 (0,09) [-0,76; -0,42] |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 8,33 (0,05) | 7,71 (0,07) | -0,62 (0,06) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b)S. 400, 1010 | | | | | |

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben.

Hinweis: Aufgrund einer hohen Studienabbruchrate zu Beginn der Studie 1245.33 wurde die Berechnung zusätzlich anhand von Patienten dargestellt, die die Studie nicht vorzeitig beendeten.

3: Adjustiert nach Behandlung, Region und *baseline*-HbA1c

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die *responder*-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwerts <7% bei Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit HbA1c <7% bei Studienende n (%)** | **Behandlungseffekt vs. Placebo Odds Ratio[2] [95%-KI]** |
|---|---|---|---|
| **1245.23** | | | |
| **Woche 24 – FAS (NCF)-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Metformin+Sulfonylharnstoff | 209 | 55 (26,3) | 3,85 [2,17; 6,88] |
| Empagliflozin 25 mg +Metformin+Sulfonylharnstoff | 202 | 65 (32,2) | 5,22 [2,95; 9,24] |
| Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff | 216 | 20 (9,3) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 2750 | | | |

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die *responder*-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwerts <7% bei Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7% und HbA1c <7% bei Studienende) – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| Behandlungsgruppe | N | Patienten mit HbA1c <7% bei Studienende n (%) | Behandlungseffekt vs. Placebo<br>Odds Ratio[2] [95%-KI] |
|---|---|---|---|
| **1245.33** | | | |
| **Woche 18 – FAS (NCF-18)-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 167 | 30 (18,0) | 4,10 [1,85; 9,09] |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 154 | 30 (19,5) | 4,64 [2,08;10,32] |
| Placebo+Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 165 | 9 (5,5) | |
| **Woche 78 – FAS (NCF-78)-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 169 | 20 (12,0) | 1,94 [0,88; 4,26] |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 155 | 27 (17,5) | 3,24 [1,52; 6,91] |
| Placebo+Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 170 | 11 (6,7) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 836, 840 | | | |
| **1245.49** | | | |
| **Woche 18 – FAS (NCF-18)-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 185 | 36 (19,5) | 1,42 [0,81; 2,51] |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 187 | 58 (31,0) | 2,57 [1,51; 4,38] |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 28 (15,1) | |
| **Woche 52 – FAS (NCF-52)-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 185 | 58 (31,4) | 1,94 [1,18; 3,17] |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 187 | 78 (41,7) | 2,85 [1,76; 4,61] |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 39 (21,0) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 100, 1266, 1271 | | | |

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Die Dreifachtherapie mit Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg als Zusatztherapie zu Metformin+Sulfonylharnstoff resultierte in einer signifikant stärkeren Senkung des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo (adj. MWD: 10 mg: -0,64%; 95%-KI [-0,77; -0,51]; 25 mg: -0,59%; 95%-KI [-0,73; -0,46]) (Tabelle 4-19).

Das Ergebnis der signifikanten HbA1c-Senkung bestätigte sich in der Studie 1245.23 auch in der *responder*-Analyse. Dort erreichten im Vergleich zu Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg oder 25 mg zusätzlich zu Metformin+Sulfonylharnstoff in der Dreifachtherapie einen HbA1c-Wert <7% (adj. OR: 10 mg: 3,85; 95%-KI [2,17; 6,88]; 25 mg: 5,22; 95%-KI [2,95; 9,24]) (Tabelle 4-21).

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Eine Behandlung mit 10 oder 25 mg Empagliflozin zusätzlich zu Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) zeigte in der Studie 1245.33 eine stärkere Abnahme der HbA1c-Wertes im Vergleich zur zusätzlichen Behandlung mit Placebo, die sowohl während 18 Wochen bei stabiler Insulindosis (adj. MWD: 10 mg: -0,56%; 95%-KI [-0,78;-0,33]; 25 mg: -0,70%; 95%-KI [-0,93;-0,47]) als auch nach den folgenden 60 Wochen mit optimierbarer Insulindosis statistisch signifikant war (adj. MWD: 10 mg: -0,46%; 95%-KI [-0,73;-0,19]; 25 mg: -0,62%; 95%-KI [-0,90;-0,34]) (Tabelle 4-20).

Der Anteil der Patienten, die das Therapieziel von HbA1c <7% erreichten, war zu beiden Zeitpunkten bei Empagliflozin 10 mg oder 25 mg größer im Vergleich zu Placebo, wenn sie zusätzlich zu Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) eingenommen wurden. Dieser Effekt war bei Empagliflozin 10 mg nach 18 Wochen signifikant (Woche 18: adj. OR: 10 mg: 4,10; 95%-KI [1,85; 9,09]; 25 mg: 4,64; 95%-KI [2,08; 10,32]). Nach 78 Wochen war der Effekt nur noch bei der höheren 25 mg Dosierung signifikant im Vergleich zum Placbeo (Woche 78: adj. OR: 10 mg: 1,94; 95%-KI [0,88; 4,26]; 25 mg: 3,24; 95%-KI [1,52; 6,91]) (Tabelle 4-22).

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

Die Studie 1245.49 zeigte für beide Empagliflozin-Dosierungen als Zusatztherapie zu MDI-Insulin (±Metformin) nach 18 und 52 Wochen eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes im Vergleich zur entsprechenden Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe. Die HbA1c-Abnahmen bei Empagliflozin 10 mg waren nach 18 Wochen (adj. MWD: -0,44%; 95%-KI [-0,61;-0,27]) und 52 Wochen statistisch signifikant (adj. MWD: -0,41%; 95%-KI [-0,58;-0,24]). Auch für die Empagliflozin 25 mg-Gruppe lag nach 18 Wochen (adj. MWD: -0,52%; 95%-KI [-0,69;-0,35]) und nach 52 Wochen (adj. MWD: -0,59%; 95%-KI [-0,76;-0,42]) eine statistisch signifikante HbA1c-Reduktion im Vergleich zur Placebo-Gruppe vor (Tabelle 4-20).

In der Studie 1245.49 war der Anteil der Patienten, die das Therapieziel von HbA1c <7% erreichten, in beiden Empagliflozin+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppen zu beiden Erhebungszeitpunkten (ohne und mit Insulindosis-Optimierung) höher im Vergleich zu Placebo. Der Unterschied war für die Empagliflozin 25 mg-Gruppe zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant (Woche 18: adj. OR: 2,57; 95%-KI [1,51; 4,38]; Woche 52: adj. OR: 2,85; 95%-KI [1,76; 4,61]) (Tabelle 4-22). Für die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg konnte nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (Woche 18: adj. OR: 1,42; 95%-KI [0,81; 2,51]; Woche 52: adj. OR: 1,94; 95%-KI [1,18; 3,17]).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da in der Dreifachtherapie mit Empagliflozin+zwei OAD nur eine Studie (1245.23) vorliegt.

Das Therapieziel der Behandlung des T2DM ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie bei gleichzeitiger Verringerung der Häufigkeit und des Ausmaßes von Nebenwirkungen und von Folgekomplikationen (vergleiche therapeutischer Bedarf Modul 3C Abschnitt 3.2.2). Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzens zeigen, dass die Qualität der HbA1c-Kontrolle von Empagliflozin (10 mg und 25 mg)-+Metformin+Sulfonylharnstoff sich gut in den deutschen Versorgungskontext einfügt.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegenden Daten der Studien 1245.33 und 1245.49 aus methodischen und medizinischen Gründen nicht für eine Meta-Analyse geeignet sind. Eine ausführliche Begründung hierzu ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.
Das Therapieziel der Behandlung des T2DM ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie bei gleichzeitiger Verringerung der Häufigkeit und des Ausmaßes von Nebenwirkungen und von Folgekomplikationen (vergleiche therapeutischer Bedarf Modul 3C Abschnitt 3.2.2). Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzens zeigen, dass die Qualität der HbA1c-Kontrolle von Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Insulin (±ein oder zwei OAD) sich gut in den deutschen Versorgungskontext einfügt.

#### 4.3.1.3.1.2 Gewichtsveränderung – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | |
| 1245.23 | Absolute Veränderung des Körpergewichts in kg von *baseline* bis Woche 24. FAS (LOCF)-Population[1].<br>*Responder*-Analyse:<br>Anteil der Patienten, mit Gewichtsreduktion >5% nach 24 Wochen. FAS (NCF)-Population[2]. |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S.67 | |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | |
| 1245.33 | Absolute Veränderung des Körpergewichts in kg von *baseline* bis Woche 78. FAS (OC)-Population[2].<br>*Responder*-Analyse:<br>Anteil der Patienten, mit Gewichtsreduktion >5% nach 78 Wochen. FAS (NCF)-Population[3]. |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 47 | |
| 1245.49 | Absolute Veränderung des Körpergewichts in kg von *baseline* bis Woche 52. FAS (LOCF)-Population[1].<br>*Responder*-Analyse:<br>Anteil der Patienten, mit Gewichtsreduktion >5% nach 52 Wochen. FAS (NCF)-Population[3]. |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b)S. 40, 55 | |
| FAS: *Full analysis set;* LOCF: *Last observation carried forward;* NCF: *Non-completer considered failure*<br>1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).<br>2: FAS (OC)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde. Fehlende Werte wurden nicht durch LOCF fortgeschrieben. Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurden von der Analyse ausgeschlossen.<br>3: 2: FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt abgeschlossen haben; FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | | |
| 1245.23 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | | |
| 1245.33 | niedrig | ja | nein | ja | ja | hoch |
| 1245.49 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Die Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 24 war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Der Endpunkt ist operationalisiert als Veränderung des Körpergewichts in kg von *baseline* bis Woche 24. Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, gemessen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt (FAS [LOCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Die Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 78 war als zusätzlicher sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Der Endpunkt war definiert als Veränderung des Körpergewichts in kg von *baseline* bis Woche 78. Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, gemessen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Der Endpunkt wurde anhand von beobachteten Fällen ausgewertet, fehlende Werte wurden nicht mittels LOCF ersetzt und Patienten mit *rescue*-Medikation

wurden aus der Analyse ausgeschlossen (FAS [OC]). Das ITT-Prinzip in dieser Studie wird deshalb als nicht umgesetzt betrachtet. Die sonst angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird aufgrund des fehlenden ITT-Prinzips als hoch eingestuft.

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

Die Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 52 war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Der Endpunkt war definiert als Veränderung des Körpergewichts in kg von *baseline* bis Woche 52. Das Gewicht aller Patienten wurde mit einer Waage des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, gemessen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt (FAS [LOCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| | | **Gewicht bei *baseline*** | **Gewicht bei Studienende** | **Änderung (kg) von *baseline* bis Studienende** | **Behandlungseffekt vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Behandlungs¬gruppe** | **N** | **MW (SE)** | **MW (SE)** | **MWD[2] (SE)** | **MWD[2] (kg, SE) [95%-KI]** |
| **1245.23** | | | | | |
| **Woche 24 – FAS (LOCF)-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Metformin+ Sulfonyl-harnstoff | 225 | 77,08 (1,22) | 74,91 (1,22) | -2,16 (0,15) | -1,76 (0,22) [-2,19; -1,34] |
| Empagliflozin 25 mg +Metformin+ Sulfonyl-harnstoff | 216 | 77,50 (1,28) | 75,10 (1,26) | -2,39 (0,16) | -1,99 (0,22) [-2,42; -1,56] |
| Placebo+Metformin+ Sulfonylharnstoff | 225 | 76,23 (1,13) | 75,86 (1,12) | -0,39 (0,15) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 180, 2505 | | | | | |

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor Einnahme von *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustiert nach *baseline* Gewicht, Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) von *baseline* bis Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| | | **Gewicht bei *baseline*** | **Gewicht bei Studienende** | **Änderung (kg) von *baseline* bis Studienende** | **Behandlungseffekt vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Behandlungsgruppe** | **N** | **MW (SE)** | **MW (SE)** | **MWD[2] (SE)** | **MWD[2] (kg, SE) [95%-KI]** |
| **1245.33** | | | | | |
| **Woche 78 – FAS (OC)-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 113 | 88,22 (1,85) | 88,91 (0,76) | -2,47 (0,76) | -3,63 (1,10) [-5,81; -1,45] |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 96 | 92,22 (2,17) | 89,42 (0,82) | -1,96 (0,82) | -3,12 (1,15) [-5,39; -0,85] |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 100 | 86,90 (2,54) | 92,54 (0,80) | 1,16 (0,80) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 915, 919 | | | | | |
| **1245.49** | | | | | |
| **Woche 52 – FAS (LOCF-52)-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 96,69 (1,31) | 95,15 (1,30) | -1,52 (0,30) | -2,15 (0,43) [-2,99; -1,31] |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 95,90 (1,26) | 93,72 (1,26) | -2,21 (0,30) | -2,84 (0,43) [-3,67; -2,00] |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 95,49 (1,27) | 96,10 (1,34) | 0,63 (0,30) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 860 | | | | | |

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). OC: Fehlende Werte wurden nicht durch LOCF ersetzt. Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Hinweis: Aufgrund einer hohen Studienabbruchrate zu Beginn der Studie 1245.33 wurde die Berechnung anhand von Patienten durchgeführt, die die Studie nicht vorzeitig beendeten (FAS [OC]-Population).

2: Adjustiert nach *baseline* Gewicht, Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c (und zusätzlich Hintergrundtherapie in Studie 1245.49)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Gewichtsreduktion >5% nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit Gewichtsreduktion >5%**<br>**n (%)** |
|---|---|---|
| **1245.23** | | |
| **Woche 24 – FAS (NCF)-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+Metformin +Sulfonylharnstoff | 225 | 62 (27,6) |
| Empagliflozin 25 mg+Metformin +Sulfonylharnstoff | 216 | 51 (23,6) |
| Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff | 225 | 13 (5,8) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 2765 | | |

FAS: *Full analysis set*; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Gewichtsreduktion >5% nach 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| Behandlungsgruppe | N | Patienten mit Gewichtsreduktion >5% n (%) | Behandlungseffekt vs. Placebo Odds Ratio[2] [95%-KI] |
|---|---|---|---|
| **1245.33** | | | |
| **Woche 78 – FAS (NCF)-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 26 (15,4) | n.a. |
| Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 19 (12,3) | n.a. |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 170 | 6 (3,5) | n.a. |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 859 | | | |
| **1245.49** | | | |
| **Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 30 (16,1) | 2,67 [1,34; 5.32] |
| Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 38 (20,1) | 3,47 [1,78; 6,76] |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 13 (6,9) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 1282, 1283 | | | |

FAS: *Full analysis set;* KI: Konfidenzintervall*;* n.a.: Nicht angegeben; NCF: *Non-completers considered failure;*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region, Hintergrundbehandlung und *baseline*-HbA1c.

### *Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)*

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Von *baseline* bis Woche 24 verloren Patienten mit der Dreifachtherapie von Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff in Studie 1245.23 im Schnitt 2,16 kg und mit Empagliflozin 25 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff 2,39 kg an Gewicht. Bei Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff waren es nur 0,39 kg Gewichtsverlust. Der Unterschied zwischen den Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo ist in beiden Fällen statistisch signifikant (adj. MWD: 10 mg: -1,76 kg; 95%-KI [-2,25; -1,28]; 25 mg: -1,99 kg; 95%-KI [-2,48; -1,50]) (Tabelle 4-25).

Insgesamt erreichten deutlich mehr Patienten der Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppen (10 mg und 25 mg) eine Gewichtsreduktion >5% als in der Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe (27,6% und 23,6% vs. 5,8%) (Tabelle 4-27).

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

In der Studie 1245.33 lag der durchschnittliche Gewichtsverlust von *baseline* bis Woche 78 bei Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff bei 2,47 kg. Im Vergleich zu Placebo+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff (1,16 kg Gewichtszunahme) ist die Veränderung statistisch signifikant (adj. MWD: -3,63 kg; 95%-KI [-5,81; -1,45]). In der Empagliflozin 25 mg-Gruppe nahmen Patienten im Schnitt 1,96 kg ab. Der Unterschied zu Placebo ist ebenfalls statistisch signifikant (-3,12 kg; 95%-KI [-5,39; -0,85]) (Tabelle 4-26).

In der Studie 1245.33 (78 Wochen) erreichten deutlich mehr Patienten der Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)-Gruppe eine Gewichtsreduktion >5% im Vergleich zu Placebo+Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonylharnstoff) (10 mg: 15,4%; 25 mg: 12,3% und Placebo: 3,5%) (Tabelle 4-28).

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

In der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) (Studie 1245.49) wurde nach 52 Wochen eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 1,52 kg beobachtet. In der Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe waren es durchschnittlich 2,21 kg Gewichtsverlust. Patienten der Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe nahmen hingegen im Schnitt 0,63 kg zu. Der Vergleich zwischen den Empagliflozin-Gruppen und Placebo ist in beiden Fällen statistisch signifikant (adj. MWD: 10 mg: -2,15 kg; 95%-KI [-2,99; -1,31]; 25 mg: -2,84 kg; 95%-KI [-3,67; -2,00]) (Tabelle 4-26).

Nach 52 Wochen (Studie 1245.49) erreichten deutlich mehr Patienten der Empagliflozin 10 mg und 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe eine Gewichtsreduktion >5% im Vergleich zu Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) (10 mg: 16,1%; 25 mg: 20,1% und Placebo: 6,9%) (adj. OR: 10 mg: 2,67; 95%-KI [1,34; 5.32]; 25 mg: 3,47; 95%-KI [1,78; 6,76]) (Tabelle 4-28).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da in der Dreifachtherapie mit Empagliflozin+zwei OAD nur eine Studie (1245.23) vorliegt.

Im deutschen Versorgungskontext kommt der Vermeidung einer Gewichtszunahme eine zentrale Bedeutung zu, da eine abdominale Adipositas die periphere Insulinresistenz steigert und das metabolische Syndrom verstärkt (Modul 3C Abschnitt 3.2.2). Mit der Zweifachtherapie Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff kann nicht nur der Nachteil einer Gewichtszunahme vermieden, sondern darüberhinaus auch eine Gewichtsabnahme in klinisch signifikantem Ausmaß erreicht werden.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegenden Daten der Studien 1245.33 und 1245.49 aus methodischen und medizinischen Gründen nicht für eine Meta-Analyse geeignet sind. Eine ausführliche Begründung hierzu ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

Im deutschen Versorgungskontext kommt der Vermeidung einer Gewichtszunahme eine zentrale Bedeutung zu, da eine abdominale Adipositas die periphere Insulinresistenz steigert und das metabolische Syndrom verstärkt (Modul 3C Abschnitt 3.2.2). Mit der Zweifachtherapie Empagliflozin+Insulin (±ein oder zwei OAD) kann nicht nur der Nachteil einer Gewichtszunahme vermieden, sondern darüberhinaus auch eine Gewichtsabnahme in klinisch signifikantem Ausmaß erreicht werden.

#### 4.3.1.3.1.3 Blutdruckänderung – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Blutdruckänderungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | |
| 1245.23 | Absolute Veränderung des mittleren SBP sowie DBP von *baseline* bis Woche 24. FAS (LOCF)-Population[1].<br>*Responder*-Analyse:<br>Anteil der Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg nach 24 Wochen, Patienten mit SBP/DBP ≥130/80 mmHg zu *baseline*. FAS (NCF)-Population[2] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 53, 68 | |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | |
| 1245.33 | Absolute Veränderung des mittleren SBP sowie DBP von *baseline* bis Woche 78. FAS (LOCF)-Population[1]. |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 48 | |
| 1245.49 | Absolute Veränderung des mittleren SBP sowie DBP von *baseline* bis Woche 52. FAS (LOCF)-Population[1].<br>*Responder*-Analyse:<br>Anteil der Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg nach 52 Wochen, Patienten mit SBP/DBP ≥130/80 mmHg zu *baseline*. FAS (NCF)-Population[2] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b)S. 40, 54 | |
| DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); FAS: *Full analysis set*; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation carried forward*; NCF: *Non-completers considered failure*; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure)*<br>1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).<br>2: FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt abgeschlossen haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen. | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | | |
| 1245.23 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | | |
| 1245.33 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 1245.49 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Die Blutdruckänderungen von *baseline* bis Woche 24 im SBP sowie im DBP waren als sekundäre Endpunkte im Studienprotokoll festgelegt. Der SBP und DBP wurden gemessen, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und die Werte in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diese Endpunkte ist als niedrig einzustufen.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Die Blutdruckänderungen von *baseline* bis Woche 78 im SBP sowie im DBP waren als sekundäre Endpunkte im Studienprotokoll festgelegt. SBP und DBP wurden gemessen, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und der Mittelwert in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diese Endpunkte ist als niedrig einzustufen.

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

Die Blutdruckänderungen von *baseline* bis Woche 52 im SBP sowie im DBP waren als sekundäre Endpunket im Studienprotokoll festgelegt. SBP und DBP wurden gemessen, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und der Mittelwert in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diese Endpunkte ist als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für systolische Blutdruckänderung (in mmHg) von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| | | **SBP bei *baseline*** | **SBP bei Studienende** | **Änderung (mmHg) von *baseline* bis Studienende** | **Behandlungseffekt vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Behandlun gs¬gruppe** | **N** | **MW (SE)** | **MW (SE)** | **MWD[2](SE)** | **MWD[2] (mmHg, SE) [95%-KI]** |
| **1245.23** | | | | | |
| **Woche 24 – FAS (LOCF)-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Metformin+ Sulfonylharnstoff | 225 | 128,7 (0,9) | 124,7 (1,0) | -4,1 (0,7) | -2,7 (1,0) [-4,6;-0,8] |
| Empagliflozin 25 mg +Metformin+ Sulfonylharnstoff | 216 | 129,3 (1,0) | 125,7 (0,8) | -3,5 (0,7) | -2,1 (1,0) [-4,0; -0,2] |
| Placebo+Metformin+ Sulfonyl-harnstoff | 225 | 128,8 (1,0) | 127,4 (0,9) | -1,4 (0,7) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S.189, 2768 | | | | | |

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustiert nach *baseline*-SBP, Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für systolische Blutdruckänderung (in mmHg) von *baseline* bis Woche 52 bzw. Woche 78 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| | | **SBP bei *baseline*** | **SBP bei Studienende** | **Änderung (mmHg) von *baseline* bis Studienende** | **Behandlungseffekt vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Behandlun gs¬gruppe** | **N** | **MW (SE)** | **MW (SE)** | **MWD[2] (SE)** | **MWD[2] (mmHg, SE) [95%-KI]** |
| **1245.33** | | | | | |
| **Woche 78 – FAS (LOCF)-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 132,4 (1,2) | 128,6 (1,1) | -4,1 (1,0) | -4,2 (1,4) [-7,0; -1,3] |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 132,8 (1,2) | 130,6 (1,3) | -2,4 (1,5) | -2,4 (1,5) [-5,4; 0,5] |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 170 | 133,9 (1,3) | 133,5 (1,3) | 0,1 (1,0) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S.135, 864 | | | | | |
| **1245.49** | | | | | |
| **Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 134,2 (1,2) | 129,8 (1,8) | -3,9 (0,8) | -1,4 (1,1) [-3,6; 0,9] |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 132,9 (1,0) | 129,1 (1,0) | -4,0 (0,8) | -1,4 (1,1) [-3,7; 0,8] |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 132,6 (1,2) | 130,3 (1,0) | -2,6 (0,8) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b)S. 1306 | | | | | |

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection)*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure)*; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustiert nach *baseline*-SBP, Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c (und zusätzlich Hintergrundtherapie in Studie 1245.49).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für diastolische Blutdruckänderung (in mmHg) von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| | | **DBP bei *baseline*** | **DBP bei Studienende** | **Änderung (mmHg) von *baseline* bis Studienende** | **Behandlungseffekt vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Behandlun gs¬gruppe** | **N** | **MW (SE)** | **MW (SE)** | **MWD[2] (SE)** | **MWD[2] (mmHg, SE) [95%-KI]** |
| **1245.23** | | | | | |
| **Woche 24 – FAS (LOCF)-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Metformin+ Sulfonylharnstoff | 225 | 78,4 (0,6) | 76,3 (0,6) | -2,1 (0,4) | -0,4 (0,6) [-1,6; 0,9] |
| Empagliflozin 25 mg +Metformin+ Sulfonylharnstoff | 216 | 79,0 (0,6) | 76,7 (0,5) | -2,2 (0,4) | -0,4 (0,6) [-1,6; 0,8] |
| Placebo+Metformin+ Sulfonyl-harnstoff | 225 | 78,3 (0,6) | 76,6 (0,6) | 1,8 (0,4) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 191 | | | | | |

DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure)*; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustiert nach *baseline*-DBP, Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für diastolische Blutdruckänderung (in mmHg) von *baseline* bis Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| | | **DBP bei *baseline*** | **DBP bei Studienende** | **Änderung (mmHg) von *baseline* bis Studienende** | **Behandlungseffekt vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Behandlun gs¬gruppe** | **N** | **MW (SE)** | **MW (SE)** | **MW[2] (SE)** | **MWD[2] (mmHg, SE) [95%-KI]** |
| **1245.33** | | | | | |
| **Woche 78 – FAS (LOCF)-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 78,4 (0,7) | 75,4 (0,8) | -2,9 (0,7) | -2,6 (0,9) [-4,5; -0,8] |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 77,9 (0,8) | 76,6 (0,8) | -1,5 (0,7) | -1,3 (0,9) [-3,1; 0,6] |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 170 | 78,6 (0,8) | 78,1 (0,7) | -0,3 (0,6) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 876 | | | | | |
| **1245.49** | | | | | |
| **Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]** | | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 79,5 (0,6) | 77,8 (0,7) | -1,4 (0,5) | -0,4 (0,7) [-1,9; 1,0] |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 78,7 (0,6) | 76,2 (0,6) | -2,6 (0,5) | -1,6 (0,7) [-3,0; -0,2] |
| Placebo +MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 78,2 (0,6) | 77,5 (0,6) | -1,0 (0,5) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b)S. 1343 | | | | | |

DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure)*; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection)*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustiert nach *baseline*-DBP, Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c (und zusätzlich Hintergrundtherapie in Studie 1245.49).

Tabelle 4-35: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <130/80 mmHg nach 24 Wochen (bei Patienten mit SBP/DBP ≥130/80 mmHg bei *baseline*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg n (%)** |
|---|---|---|
| **1245.23** | | |
| **Woche 24 – FAS (NCF)-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+Metformin +Sulfonylharnstoff | 140 | 46 (32,9) |
| Empagliflozin 25 mg+Metformin +Sulfonylharnstoff | 144 | 45 (31,3) |
| Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff | 138 | 35 (25,4) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 2800 | | |

DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure)*; FAS: *Full analysis set; KI: Konf*idenzintervall*;* n.a.: Nicht angegeben; NCF: *Non-completers considered failure;* SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören werden als Therapieversager behandelt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <130/80 mmHg nach 52 Wochen (bei Patienten mit SBP/DBP ≥130/80 mmHg bei *baseline*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| **Behandlungsgruppe**<br>**1245.49** | **N** | **Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg n (%)** |
|---|---|---|
| **Woche 52 – FAS (NCF-52)-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 27 (20,5) |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 39 (30,2) |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 27 (20,0) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 1291 | | |

DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure)*; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection)*; NCF: *Non-completers considered failure*; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure)*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region, Hintergrundtherapie und *baseline*-HbA1c.

### *Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)*

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Von *baseline* bis Woche 24 wurde mit der Dreifachtherapie von Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff der mittlere SBP stärker gesenkt (-4,1 mmHg bzw. -3,5 mmHg) als mit Placebo (-1,4 mmHg). Die Unterschiede der Mittelwerte waren in beiden Fällen statistisch signifikant (adj. MWD: 10 mg: -2.7 mmHg; 95%-KI [-4,6;-0,8]; 25 mg: -2,1 mmHg; 95%-KI [-4,0; -0,2]) (Tabelle 4-31).

In Bezug auf den DBP waren die Unterschiede von *baseline* bis Woche 24 weniger stark ausgeprägt (Empagliflozin 10 mg: -2,1 mmHg; Empagliflozin 25 mg: -2,2 mmHg; Placebo: -1,8 mmHg). Hier waren die Studienarme mit Empagliflozin im Vergleich zu dem Studienarm mit Placebo nicht statistisch signifikant verschieden (adj. MWD: 10 mg: -0,4 mmHg; 95%-KI [-1,6; 0,9]; 25 mg: -0,4 mmHg; 95%-KI [-1,6; 0,8]) (Tabelle 4-33).

Insgesamt erreichten von den Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck SBP/DBP ≥130/80 mmHg bei *baseline* 32,9% der Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe, 31,3% der Empagliflozin 25 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe und 25,4% der Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe eine Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <130/80 mmHg (Tabelle 4-35).

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Von *baseline* bis Woche 78 wurde bei Patienten mit der Kombination Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff der mittlere SBP signifikant stärker gesenkt (-4,1 mmHg) als bei der Placebo+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe (0,1 mmHg) (adj. MWD: -4,2 mmHg; 95%-KI [-7,0; -1,3]). Die Veränderung des SBP in der entsprechenden Empagliflozin 25 mg-Gruppe (-2,4 mmHg) war im Vergleich zur Placebo+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe stärker, aber statistisch nicht signifikant gesenkt (adj. MWD: -2,4 mmHg; 95%-KI [-5,4; 0,5]) (Tabelle 4-32).

In der Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe wurde der mittlere DBP um 2,9 mmHg gesenkt, in der Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe waren es 1,5 mmHg und in der Placebo+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe 0,3 mmHg. Der Unterschied zu Placebo war für Empagliflozin 10 mg statistisch signifikant (adj. MWD: 10 mg: -2,6 mmHg; 95%-KI [-4,5; -0,8]; 25 mg: -1,3 mmHg; 95%-KI [-3,1; 0,6]) (Tabelle 4-34).

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

Von *baseline* bis Woche 52 wurde der mittlere SBP mit Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) (3,9 mmHg) und mit Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin) (4,0 mmHg) im Vergleich zu Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) (2,6 mmHg) stärker gesenkt; der Unterschied zu Placebo war jedoch statistisch nicht signifikant (adj. MWD: 10 mg: -1,4 mmHg; 95%-KI [-3,6; 0,9]; 25 mg: -1,4 mmHg; 95%-KI [-3,7; 0,8]) (Tabelle 4-32).

Der mittlere DBP wurde in der Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe um 1,4 mmHg reduziert, in der Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe waren es 2,6 mmHg und in der Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe 1,0 mmHg. Der Unterschied zu Placebo war für Empagliflozin 25 mg statistisch signifikant (adj. MWD: 10 mg: -0,4 mmHg; 95%-KI [-1,9; 1,0]; 25 mg: -1,6 mmHg; 95%-KI [-3,0; -0,2]) (Tabelle 4-34).

Insgesamt war der Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck SBP/DBP ≥130/80 mmHg bei *baseline*, die eine Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <130/80 mmHg erreichten, in beiden Empagliflozin+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppen höher als bei Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) (10 mg: 20,5%; 25 mg: 30,2%% und Placebo: 20,0%) (Tabelle 4-36).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da in der Dreifachtherapie mit Empagliflozin+zwei OAD nur eine Studie (1245.23) vorliegt.

Das wesentliche Therapieziel bei der Behandlung des T2DM liegt in der Erreichung einer möglichst hohen Qualität der blutzuckersenkenden Therapie. Dies bedeutet eine ausreichende Senkung des HbA1c-Werts zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere von Nebenwirkungen. Das schließt ebenso die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme (Matthaei et al. 2009a) sowie die Senkung des Blutdrucks ein, da so die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduziert werden kann (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011). Die Dreifachtherapie Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff zeigte gegenüber Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff ein neutrales bis erhöhtes Potenzial, den Blutdruck von Patienten mit SBP/DBP ≥130/80 mmHg unter die angestrebten Zielwerte zu senken. Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff ergänzt den therapeutischen Bedarf hinsichtlich einer blutdrucksenkenden antidiabetischen Therapie und erweitert aus diesem Grund die Therapieoptionen im deutschen Versorgungskontext (vergleiche Abschnitt 3.2.2 Modul 3 B therapeutischer Bedarf).

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegenden Daten der Studien 1245.33 und 1245.49 aus methodischen und medizinischen Gründen nicht für eine Meta-Analyse geeignet sind. Eine ausführliche Begründung hierzu ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

Das wesentliche Therapieziel bei der Behandlung des T2DM liegt in der Erreichung einer möglichst hohen Qualität der blutzuckersenkenden Therapie. Dies bedeutet eine ausreichende Senkung des HbA1c-Werts zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere von Nebenwirkungen. Das schließt ebenso die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme (Matthaei et al. 2009a) sowie die Senkung des Blutdrucks ein, da so die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduziert werden kann (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011). Die Dreifachtherapie Empagliflozin+Insulin (±ein oder zwei OAD) zeigte gegenüber Placebo+Insulin (±ein oder zwei OAD) ein neutrales Potenzial, den Blutdruck von Patienten mit SBP/DBP ≥130/80 mmHg unter die angestrebten Zielwerte zu senken.

#### 4.3.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | |
| 1245.23 | Gesamtrate UE:<br>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 24 Wochen. TS-Population[1]<br>UE von besonderer Bedeutung. TS-Population[1]:<br>Anteil der Patienten mit einer der folgenden Nebenwirkungen während 52 Wochen:<br>• Harnwegsinfektionen<br>• Genitalinfektionen<br>• MACE-4[2] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 68, S. 71 | |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | |
| 1245.33 | Gesamtrate UE:<br>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 78 Wochen. TS-Population[1]<br>UE von besonderer Bedeutung. TS-Population[1]:<br>Anteil der Patienten mit einer der folgenden Nebenwirkungen während 52 Wochen:<br>• Harnwegsinfektionen<br>• Genitalinfektionen<br>• MACE-4[2] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 65, S. 70 | |
| 1245.49 | Gesamtrate UE:<br>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 52 Wochen. TS-Population[1]<br>UE von besonderer Bedeutung. TS-Population[1]:<br>Anteil der Patienten mit einer der folgenden Nebenwirkungen während 52 Wochen:<br>• Harnwegsinfektionen<br>• Genitalinfektionen<br>• MACE-4[2] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 59, S. 61 | |
| MACE: *Major adverse cardiovascular events*; TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse<br>1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben<br>2: MACE-4: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichem Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | | |
| 1245.23 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | | |
| 1245.33 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 1245.49 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Die Gesamtrate UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten. Veränderungen der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), EKG, körperliche Untersuchung und Labortests wurden nur dann als UE erfasst, wenn sie nicht mit bereits gemeldeten UE, Symptomen oder Diagnosen in Zusammenhang standen und die Einnahme des Prüfpräparats unterbrochen wurde, die Dosis erhöht oder reduziert wurde oder eine zusätzliche Behandlung ( z.B. Änderung der Begleitmedikation) erfolgen musste.

Als UE besonderer Bedeutung werden hier Ereignisse betrachtet, die aus wissenschaftlicher oder medizinischer Sicht von besonderem produktspezifischen oder entwicklungsbedingten Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Dargestellt sind Ereignisse, die durch Beobachtungen aus klinischen Studien oder allgemeingültig von besonderer Relevanz für die Sicherheit sind. Als UE besonderer Bedeutung werden nachfolgend Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen oder das Auftreten eines MACE-4-Ereignisses betrachtet.

Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

Anders als Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, haben MACE-4-Ereignisse einen besonderen Stellenwert. Gemäß der Forderung der *food and drug administration* (FDA), wurden kardiovaskuläre Sicherheitsdaten zur Einreichung in Form von MACE-4 mitgeliefert.

Der kardiovaskuläre Endpunkt MACE-4 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris. Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse (engl. *clinical event commitee*) durchgeführt. Die Studie 1245.23 war aufgrund der Dauer von 24 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in Bezug auf MACE-4 zu treffen.

Das Verzerrungspotenzial aller im Rahmen der UE von besonderer Bedeutung dargestellten Ereignisse wird als niedrig bewertet, da alle angewendeten statistischen Methoden adäquat waren, das ITT-Prinzip umgesetzt wurde und alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) bezüglich der Behandlung verblindet waren, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung sichergestellt waren.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Die Gesamtrate UE ist operationalisiert als Anteil der Patienten, die während 78 Wochen mindestens ein UE berichtet haben. Ein UE war definiert als jedes medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er/sie die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Veränderungen der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), EKG, körperliche Untersuchung und Labortests wurden nur dann als UE erfasst, wenn sie nicht mit bereits gemeldeten UE, Symptomen oder Diagnosen in Zusammenhang standen und die Einnahme des Prüfpräparats unterbrochen wurde, die Dosis erhöht wurde oder eine zusätzliche Behandlung erfolgen musste. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

Als UE besonderer Bedeutung werden hier Ereignisse betrachtet, die aus wissenschaftlicher oder medizinischer Sicht von besonderem produktspezifischen oder entwicklungsbedingten Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Dargestellt sind Ereignisse, die durch Beobachtungen aus klinischen Studien oder allgemeingültig von besonderer Relevanz für die

Sicherheit sind. Als UE besonderer Bedeutung werden nachfolgend Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen oder das Auftreten eines MACE-4-Ereignisses betrachtet.

Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-4 wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

Anders als Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, haben MACE-4-Ereignisse einen besonderen Stellenwert. Gemäß der Forderung der FDA, wurden kardiovaskuläre Sicherheitsdaten zur Einreichung in Form von MACE-4 mitgeliefert.

Der kardiovaskuläre Endpunkt MACE-4 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris. Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse (engl. *clinical event commitee*) durchgeführt. Die Studie 1245.33 war aufgrund der Dauer von 78 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in Bezug auf MACE-4 zu treffen.

Das Verzerrungspotenzial der dargestellten UE von besonderer Bedeutung wird als niedrig bewertet, da alle angewendeten statistischen Methoden adäquat waren, das ITT-Prinzip entsprechend umgesetzt wurde und alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) bezüglich der Behandlung verblindet waren, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung sichergestellt waren. Die Verzerrungspotenziale der dargestellten Ereignisse sind in Anhang 4-F detailliert bewertet.

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

Die Gesamtrate UE ist operationalisiert als Anteil der Patienten, die während 52 Wochen mindestens ein UE berichtet haben. Ein UE war definiert als jedes medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er/sie die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Veränderungen der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), EKG, körperliche Untersuchung und Labortests wurden nur dann als UE erfasst, wenn sie nicht mit bereits gemeldeten UE, Symptomen oder Diagnosen in Zusammenhang standen und die Einnahme des Prüfpräparats unterbrochen, die Dosis erhöht wurde oder eine zusätzliche Behandlung erfolgen musste. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

Als UE besonderer Bedeutung werden hier Ereignisse betrachtet, die aus wissenschaftlicher oder medizinischer Sicht von besonderem produktspezifischen oder entwicklungsbedingten

Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Dargestellt sind Ereignisse, die durch Beobachtungen aus klinischen Studien oder allgemeingültig von besonderer Relevanz für die Sicherheit sind. Als UE besonderer Bedeutung werden nachfolgend Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen oder das Auftreten eines MACE-4-Ereignisses betrachtet.

Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-4 wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

Anders als Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, haben MACE-4-Ereignisse einen besonderen Stellenwert. Gemäß der Forderung der FDA, wurden kardiovaskuläre Sicherheitsdaten zur Einreichung in Form von MACE-4 mitgeliefert.

Der kardiovaskuläre Endpunkt MACE-4 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris. Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse (engl. *clinical event commitee*) durchgeführt. Die Studie 1245.49 war aufgrund der Dauer von 52 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in Bezug auf MACE-4 zu treffen.

Das Verzerrungspotenzial der dargestellten UE von besonderer Bedeutung wird als niedrig bewertet, da alle angewendeten statistischen Methoden adäquat waren, das ITT-Prinzip entsprechend umgesetzt wurde und alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) bezüglich der Behandlung verblindet waren, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung sichergestellt waren. Die Verzerrungspotenziale der dargestellten Ereignisse sind in Anhang 4-F detailliert bewertet.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit UE n (%)** |
|---|---|---|
| **1245.23** | | |
| **Woche 24 – TS-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff | 224 | 152 (67,9) |
| Empagliflozin 25 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff | 217 | 139 (64,1) |
| Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff | 225 | 141 (62,7) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 2831 | | |
| TS: *Treated set*; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse<br>1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | | |

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit UE n (%)** |
|---|---|---|
| **1245.33** | | |
| **Woche 78 – TS-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 143 (84,6) |
| Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 135 (87,1) |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 170 | 148 (87,1) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 1004 | | |
| **1245.49** | | |
| **Woche 52 – TS-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 160 (86,0) |
| Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 160 (84,7) |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 169 (89,9) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 1609 | | |
| MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); TS: *Treated set*; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse<br>1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | | |

Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse besonderer Bedeutung während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| | | **Patienten mit** | | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Harnwegsinfektionen n (%)** | **Genitalinfektionen n (%)** | **MACE-4[2] n (%)** |
| **1245.23** | | | | |
| **Woche 24 – TS-Population[1]** | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff | 224 | 23 (10,3) | 6 (2,7) | 1 (0,4) |
| Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff | 217 | 18 (8,3) | 5 (2,3) | 1 (0,5) |
| Placebo+Metformin +Sulfonyl-harnstoff | 225 | 18 (8,0) | 2 (0,9) | 1 (0,4) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 256, 257, 264 | | | | |

MACE: *Major adverse cardiovascular event;* TS: *Treated set*; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

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

2: MACE-4: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für UE besonderer Bedeutung während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| | | **Patienten mit** | | |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Harnwegsinfektionen n (%)** | **Genitalinfektionen n (%)** | **MACE-4[2] n (%)** |
| **1245.33** | | | | |
| **Woche 78 – TS-Population[1]** | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 25 (14,8) | 13 (7,7) | 3 (1,8) |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 18 (11,6) | 8 (5,2) | 4 (2,6) |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 170 | 15 (8,8) | 3 (1,8) | 1 (0,6) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 10, 1113, 1120 | | | | |
| **1245.49** | | | | |
| **Woche 52 - TS-Population[1]** | | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 29 (15,6) | 8 (4,3) | 1 (0,5) |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 29 (15,3) | 18 (9,5) | 2 (1,1) |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 29 (15,4) | 3 (1,6) | 2 (1,1) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 146, 1770, 1776 | | | | |

MACE: *Major adverse cardiovascular event;* MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); TS: *Treated set*; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

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

2: MACE-4: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff zeigte eine ähnliche Gesamtrate an UE, wie Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff (67,9% und 64,1% vs. 62,7%) (Tabelle 4-39). Harnwegsinfektionen kamen in der Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe (10,3%), der Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe (8,3%) und bei Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) (8,0%) etwa gleich häufig vor. Genitalinfektionen waren mit 2,7% in der Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe und 2,3% in der Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe höher im Vergleich zur Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe (0,9%). In jeder Behandlungsgruppe trat nur ein kardiovaskuläres Ereignis auf, das der Definition von MACE-4 entsprach.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

UE traten in der Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe (84,6%), der Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe (87,1%) und in der Placebo+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe (87,1%) etwa gleich häufig auf (Tabelle 4-40). Harnwegsinfektionen wurden bei 14,8% der Patienten der Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe, 11,6% der Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe und 8,8% der Placebo+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff-Gruppe berichtet. Genitalinfektionen traten seltener unter Placebo+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff auf (7,7%, 5,2% und 1,8%). MACE-4 Ereignisse wurden bei 1,8%, 2,6% und 0,6% der Patienten berichtet, die zusätzlich zur Hintergrundtherapie mit Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo behandelt wurden (Tabelle 4-42).

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

Die Gesamtrate UE war in beiden Empagliflozin+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppen (10 mg und 25 mg) und in der Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe etwa gleich groß (86,0%, 84,7% und 89,9%) (Tabelle 4-40). Harnwegsinfektionen traten in allen Behandlungsgruppen etwa gleich häufig auf (10 mg: 15,6%; 25 mg: 15,3% und Placebo: 15,4%). Genitalinfektionen traten insgesamt selten aber etwas häufiger in den Empagliflozin+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppen als bei Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) auf (10 mg: 4,3%; 25 mg: 9,5% und Placebo: 1,6%). In der Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe und in der Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe wurden jeweils zwei MACE-4-Ereignisse berichtet. In der Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe war es nur ein Ereignis (Tabelle 4-42).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum*

*eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da in der Dreifachtherapie mit Empagliflozin+zwei OAD nur eine Studie (1245.23) vorliegt.

Das Therapieziel der Behandlung des T2DM ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie bei gleichzeitiger Verringerung der Häufigkeit und des Ausmaßes von Nebenwirkungen und von Folgekomplikationen (vergleiche Abschnitt 3.2.2 , Modul 3C therapeutischer Bedarf). Die Dreifachtherapie Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff zeigte gegenüber Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff ein insgesamt vergleichbares Sicherheitsprofil bzgl. der Endpunkte Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen und MACE-4-Ereignissen. Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff zeigte einen geringen Effekt bezüglich Häufigkeit der Genitalinfektionen. Genitalinfektionen sind bekannte Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (Boehringer Ingelheim 2014). Die Genitalinfektionen sind in den meisten Fällen mild und singuläre Ereignisse und lassen sich in den meisten Fällen gut mit Standardtherapien behandeln. Damit fügt sich Empagliflozin aus Sicht der Verträglichkeit gut in den deutschen Versorgungskontext ein.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegenden Daten der Studien 1245.33 und 1245.49 aus methodischen und medizinischen Gründen nicht für eine Meta-Analyse geeignet sind. Eine ausführliche Begründung hierzu ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.
Das Therapieziel der Behandlung des T2DM ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie bei gleichzeitiger Verringerung der Häufigkeit und des Ausmaßes von Nebenwirkungen und von Folgekomplikationen (vergleiche Abschnitt 3.2.2, Modul 3C therapeutischer Bedarf). Die Kombinationstherapie Empagliflozin+Insulin (±ein oder zwei OAD) zeigte gegenüber Placebo+ Insulin (±ein oder zwei OAD) ein insgesamt vergleichbares Sicherheitsprofil bzgl. der Endpunkte Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen und MACE-4-Ereignissen. Empagliflozin+ Insulin (±ein oder zwei OAD) zeigte einen geringen Effekt bezüglich Häufigkeit der Genitalinfektionen. Genitalinfektionen sind bekannte Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (Boehringer Ingelheim 2014). Die Genitalinfektionen sind in den meisten Fällen mild und singuläre Ereignisse und lassen sich in den meisten Fällen gut mit Standardtherapien behandeln. Damit fügt sich Empagliflozin aus Sicht der Verträglichkeit gut in den deutschen Versorgungskontext ein.

#### 4.3.1.3.1.5 Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | |
| 1245.23 | Anteil der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE während 24 Wochen. TS-Population[1] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 60, S. 89 | |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | |
| 1245.33 | Anteil der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE während 78 Wochen. TS-Population[1] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 53, S. 65 | |
| 1245.49 | Anteil der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen. TS-Population[1] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 46, S. 77 | |
| TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse<br>1: TS-Population*:* Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | | |
| Studie 1245.23 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | | |
| Studie 1245.33 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Studie 1245.49 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen aufgenommen Der Endpunkt wurde anhand aller Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (*treated set* [TS]-Population). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen aufgenommen Der Endpunkt wurde anhand aller Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (TS-Population). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen aufgenommen Der Endpunkt wurde anhand aller Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (TS-Population). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE n (%)** |
|---|---|---|
| **1245.23** | | |
| **Woche 24 – TS-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff | 224 | 6 (2,7) |
| Empagliflozin 25 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff | 217 | 7 (3,2) |
| Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff | 225 | 8 (3,6) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 2831 | | |
| TS: *Treated set*; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse<br>1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | | |

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| Behandlungsgruppe | N | Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE<br>n (%) |
|---|---|---|
| **1245.33** | | |
| **Woche 78 – TS-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 19 (11,2) |
| Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 20 (12,9) |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 170 | 13 (7,6) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 1004 | | |
| **1245.49** | | |
| **Woche 52 – TS-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 10 (5,4) |
| Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 9 (4,8) |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 9 (4,8) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b).S. 141 | | |
| MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); TS: *Treated set*; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse<br>1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | | |

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Die Studienabbruchraten waren in der Dreifachtherapie vergleichbar für die drei Studienarme. In der Gruppe mit Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff brachen insgesamt sechs Patienten (2,7%) die Studie aufgrund von UE ab, in der Gruppe mit Empagliflozin 25 mg waren es sieben Patienten (3,2%) und in der Gruppe mit Placebo acht Patienten (3,6%) (Tabelle 4-45).

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

In der Dreifachtherapie mit Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff brachen 19 (11,2%) Patienten die Studie aufgrund von UE ab. In der entsprechenden Gruppe der Dosierung mit Empagliflozin 25 mg waren es 20 (12,9%) Patienten. Bei Placebo+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff waren es weniger mit 13 (7,6%) Patienten (Tabelle 4-46).

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

Bei den Kombinationen von Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+MDI-Insulin (±Metformin) bzw. Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) traten Studienabbrüche aufgrund von UE insgesamt vergleichbar selten auf (5,4% und 4,8% bzw. 4,8%) (Tabelle 4-46).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da in der Dreifachtherapie mit Empagliflozin+zwei OAD nur eine Studie (1245.23) vorliegt.

Durch die insgesamt geringe Zahl von Studienabbrüchen aufgrund von UE fügt sich Empagliflozin gut in den deutschen Versorgungskontext ein.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegenden Daten der Studien 1245.33 und 1245.49 aus methodischen und medizinischen Gründen nicht für eine Meta-Analyse geeignet sind. Eine ausführliche Begründung hierzu ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

Durch die insgesamt geringe Zahl von Studienabbrüchen aufgrund von UE fügt sich Empagliflozin gut in den deutschen Versorgungskontext ein.

#### 4.3.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | |
| 1245.23 | Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 24 Wochen. TS-Population[1] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 68 | |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | |
| 1245.33 | Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 78 Wochen. TS-Population[1] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 65f., S. 89 | |
| 1245.49 | Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 Wochen. TS-Population[1] |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 59, S. 77 | |
| TS: *Treated set;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<br>1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | | |
| 1245.23 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | | |
| 1245.33 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 1245.49 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 24 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das dosisunabhängig entweder zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand des *treated set* ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt (*Safety*-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 78 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das dosisunabhängig entweder zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand des *treated set* ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt (*Safety*-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das dosisunabhängig entweder zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand von Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der

Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt (*Safety*-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit SUE n (%)** |
|---|---|---|
| **1245.23** | | |
| **Woche 24 – TS-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff | 224 | 11 (4,9) |
| Empagliflozin 25 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff | 217 | 1 (0,5) |
| Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff | 225 | 14 (6,2) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 2831 | | |
| SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: *Treated set*<br>1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | | |

Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit SUE n (%)** |
|---|---|---|
| **1245.33** | | |
| **Woche 78 – TS-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 169 | 28 (16,6) |
| Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 155 | 28 (18,1) |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 170 | 28 (16,5) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 1004 | | |
| **1245.49** | | |
| **Woche 52 – TS-Population[1]** | | |
| Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 20 (10,8) |
| Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 22 (11,6) |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 22 (11,7) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b).S. 1689 | | |
| MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection)*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: *Treated set*<br>TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | | |

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

In der Dreifachtherapie von Empagliflozin 10 mg und 25 mg als Zusatztherapie zu Metformin+Sulfonylharnstoff traten im Vergleich zur Gruppe mit Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff bei weniger Patienten SUE auf (10 mg: 4,9%; 25 mg: 0,5% und Placebo: 6,2%) (Tabelle 4-49).

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Während 78-wöchiger Behandlung traten SUE bei 16,6% der Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff, bei 18,1% der Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff und bei 16,5% der Patienten mit Placebo+Basalinsulin±Metformin±Sulfonylharnstoff auf (Tabelle 4-50).

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

Bei Patienten mit Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) (10,8%), Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin) (11,6%) und Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) (11,7%) wurden SUE etwa gleich häufig beobachtet (Tabelle 4-50).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da in der Dreifachtherapie mit Empagliflozin+zwei OAD nur eine Studie (1245.23) vorliegt.

Durch die nicht unterschiedliche Häufigkeit von SUE bei Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff und Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff fügt sich Empagliflozin gut in den deutschen Versorgungskontext ein.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegenden Daten der Studien 1245.33 und 1245.49 aus methodischen und medizinischen Gründen nicht für eine Meta-Analyse geeignet sind. Eine ausführliche Begründung hierzu ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.
Durch die nicht unterschiedliche Häufigkeit von SUE bei Empagliflozin+Insulin (±ein oder zwei OAD) und Placebo+Insulin (±ein oder zwei OAD) fügt sich Empagliflozin gut in den deutschen Versorgungskontext ein.

#### 4.3.1.3.1.7 Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Hypoglykämien

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | |
| 1245.23 | Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 24 Wochen. TS-Population[1]<br>• Bestätigte Hypoglykämien<br>• Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)<br>• Schwere Hypoglykämien<br>Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2 |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 91 | |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | |
| 1245.33 | Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 78 Wochen. TS-Population[1]<br>• Bestätigte Hypoglykämien<br>• Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)<br>• Schwere Hypoglykämien<br>Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2 |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 64 | |
| 1245.49 | Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 Wochen. TS-Population[1]<br>• Bestätigte Hypoglykämien<br>• Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)<br>• Schwere Hypoglykämien<br>Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2 |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 61, 63, 74, 79 | |
| PG: Plasmaglukose; TS: *Treated set*<br>1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)** | | | | | | |
| 1245.23 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| **Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])** | | | | | | |
| 1245.33 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 1245.49 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Bestätigte Hypoglykämien waren in der Studie 1245.23 ein Sicherheitsendpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 24 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien und hinsichtlich des Schweregrads (symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämie während 24 Wochen) dargestellt. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Bestätigte Hypoglykämien waren in der Studie 1245.33 ein Sicherheitsendpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 78 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien hinsichtlich des Schweregrads (symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämie während 78 Wochen) dargestellt. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-

Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Bestätigte Hypoglykämien waren in der Studie 1245.49 ein Sicherheitsendpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien hinsichtlich des Schweregrads (symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämie während 52 Wochen) dargestellt. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit bestätigten Hypoglykämien n (%)** | **Behandlungseffekt vs. Placebo Odds Ratio[2] [95%-KI]** |
|---|---|---|---|
| **1245.23** | | | |
| **Woche 24 – TS-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Metformin+Sulfonylharnstoff | 224 | 36 (16,1) | 2,02 [1,12; 3,66] |
| Empagliflozin 25 mg +Metformin+Sulfonylharnstoff | 217 | 25 (11,5) | 1,38 [0,74; 2,60] |
| Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff | 225 | 19 (8,4) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 2922, 2927 | | | |

KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c

Tabelle 4-54: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| Behandlungsgruppe | N | Patienten mit bestätigten Hypoglykämien n (%) | Behandlungseffekt vs. Placebo Odds Ratio[2] [95%-KI] |
|---|---|---|---|
| **1245.33** | | | |
| **Woche 78 – TS-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 169 | 61 (36,1) | 1,06 [0,68; 1,65] |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 155 | 56 (36,1) | 1,06 [0,67; 1,67] |
| Placebo+Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 170 | 60 (35,3) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 1106, 1110 | | | |
| **1245.49** | | | |
| **Woche 52 – TS-Population** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 95 (51,1) | 0,77 [0,51; 1,16] |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 109 (57,7) | 0,97 [0,65; 1,47] |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 109 (58,0) | |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 1753, 1757 | | | |

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); TS: *Treated set*

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

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c (und zusätzlich Region und Nierenfunktion in Studie 1245.33)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose <54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien PG <54 mg/dl n (%)** | **Patienten mit schweren Hypoglykämien n (%)** |
|---|---|---|---|
| **1245.23** | | | |
| **Woche 24 – TS-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Metformin+Sulfonylharnstoff | 224 | 8 (3,6) | 0 |
| Empagliflozin 25 mg +Metformin+Sulfonylharnstoff | 217 | 7 (3,2) | 0 |
| Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff | 225 | 6 (2,7) | 0 |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 2921, 2922 | | | |
| PG: Plasmaglukose; TS: *Treated set*<br>1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | | | |

Tabelle 4-56: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose <54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien während 52 bzw. 78 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])

| **Behandlungsgruppe** | **N** | **Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien PG <54 mg/dl n (%)** | **Patienten mit schweren Hypoglykämien n (%)** |
|---|---|---|---|
| **1245.33** | | | |
| **Woche 78 – TS-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 169 | 22 (13,0) | 0 |
| Empagliflozin 25 mg +Basalinsulin(±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff) | 155 | 31 (20,0) | 2 (1,3) |
| Placebo+Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) | 170 | 29 (17,1) | 0 |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a) S. 1105, 1106 | | | |
| **1245.49** | | | |
| **Woche 52 – TS-Population[1]** | | | |
| Empagliflozin 10 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 186 | 53 (28,5) | 3 (1,6) |
| Empagliflozin 25 mg +MDI-Insulin (±Metformin) | 189 | 75 (39,7) | 1 (0,5) |
| Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) | 188 | 67 (35,6) | 3 (1,6) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013b) S. 1752, 1753 | | | |
| MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); PG: Plasmaglukose; TS: *Treated set*<br>1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | | | |

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

In der Gruppe mit der Dreifachtherapie Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff traten signifikant mehr bestätigte Hypoglykämien auf als bei Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff (adj. OR 2,02; 95%-KI [1,12; 3,66]). Für die höhere Dosierung Empagliflozin 25 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff war der Vergleich zu Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff statistisch nicht signifikant (adj. OR 1,38; 95%-KI [0,74; 2,60]) (Tabelle 4-53).

Bei einem Großteil der bestätigten Hypoglykämien handelte es sich um dokumentierte symptomatische Hypoglykämien. Es traten keine schweren Hypoglykämien auf (Tabelle 4-55).

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Bestätigte Hypoglykämien traten in beiden Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff)-Gruppen im Vergleich zu Placebo+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) gleich häufig auf (adj. OR: 10 mg: 1,06 [0,68; 1,65] und 25 mg: 1,06 [0,67; 1,67]) (Tabelle 4-54).

Bei den meisten Hypoglykämien in allen Behandlungsgruppen handelte es sich um symptomatische Hypoglykämien (Tabelle 4-55). Lediglich in der höher dosierten Empagliflozin 25 mg+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff)-Gruppe wurden zwei schwere Hypoglykämien beobachtet (Tabelle 4-56).

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

Bestätigte Hypoglykämien ereigneten sich bei Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) während 52 Wochen seltener als bei Placebo+MDI-Insulin (±Metformin), jedoch ist der Unterschied nicht signifikant (adj. OR 0,77; 95%-KI [0,51; 1,16]). In den Gruppen mit Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin) und Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) kam es zu einer vergleichbaren Anzahl bestätigter Hypoglykämien (adj. OR 0,97; 95%-KI [0,65; 1,47]) (Tabelle 4-54). Bei den meisten Hypoglykämien handelte es sich in allen Behandlungsgruppen um symptomatische Hypoglykämien (Tabelle 4-56).

Schwere Hypoglykämien traten nur bei jeweils drei Patienten der Placebo+MDI-Insulin (±Metformin)- und der Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe auf sowie bei einem Patienten der Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin)-Gruppe (Tabelle 4-56).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht*

*durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da in der Dreifachtherapie mit Empagliflozin+zwei OAD nur eine Studie (1245.23) vorliegt.

Bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist der Vermeidung von Hypoglykämien höchste Priorität einzuräumen. Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, stellen nicht nur eine schwere – unter Umständen lebensbedrohliche – akute Komplikation dar, sondern tragen auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ-2-Diabetiker bei. Sulfonylharnstoffe weisen ein deutlich erhöhtes Hypoglykämie-Risiko auf. Empagliflozin birgt im Gegensatz dazu kein relevantes Hypoglykämie-Risiko. Der Vergleich von Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff und Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff zeigte für Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff ein leicht erhöhtes Potenzial Hypoglykämien auszulösen. Dieses wurde in der höheren 25 mg Dosierung nicht beobachtet. Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff fügt dementsprechend gut in den deutschen Versorgungskontext ein.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegenden Daten der Studien 1245.33 und 1245.49 aus methodischen und medizinischen Gründen nicht für eine Meta-Analyse geeignet sind. Eine ausführliche Begründung hierzu ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

Bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist der Vermeidung von Hypoglykämien höchste Priorität einzuräumen. Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, stellen nicht nur eine schwere – unter Umständen lebensbedrohliche – akute Komplikation dar, sondern tragen auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ-2-Diabetiker bei. Sulfonylharnstoffe weisen ein deutlich erhöhtes Hypoglykämie-Risiko auf. Empagliflozin birgt im Gegensatz dazu kein relevantes Hypoglykämie-Risiko. Der Vergleich von Empagliflozin+Insulin (±ein oder zwei OAD) und Placebo+Insulin (±ein oder zwei OAD) bestätigte dies. Empagliflozin+Insulin (±ein oder zwei OAD) fügt dementsprechend gut in den deutschen Versorgungskontext ein.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne*

*Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da in Modul 4C des Nutzendossiers Studien zur Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen werden, werden an dieser Stelle keine Subgruppenanalysen dargestellt.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene RCT 1245.23 ist eine Phase-III-Zulassungsstudie für Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie. Ein direkter Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin ist über diese Studie nicht möglich. Die Studie wird zur Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen. Für einen möglichen indirekten Vergleich in der Dreifachtherapie über den Brückenkomparator Metformin+Placebo konnten keine Studien identifiziert werden.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin (±ein oder zwei OAD) liegen zwei Placebo-kontrollierte RCT vor (1245.33 und 1245.49). Beide Studien untersuchten Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patienten, deren Blutzuckerspiegel mit Insulin (Basalinsulin bzw. MDI-Insulin) oder der Kombination mit Insulin+Metformin±Sulfonyl-

harnstoff (nur Studie 1245.33) nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Ein für die Fragestellung notwendiger Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist auf Basis der Studien 1245.33 und 1245.49 theoretisch möglich. In beiden Studien sollte nach zweiwöchiger *run-in*-Phase in der 1. Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung unverändert fortgeführt werden. Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste gemäß G-BA die Kombination mit Empagliflozin aber mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Dies war erst in der 2. Phase der Studien möglich. Da die Patienten nach Beendigung der 1 Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die 2. Phase der Studien aufgrund der ungleichen Behandlung in der 1. Studienphase durch die zusätzliche Gabe von Emgagliflozin im Interventionsarm nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Aus diesem Grund kann für beide Studien der medizinische Nutzen, nicht jedoch der Zusatznutzen direkt dargestellt werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte zum medizinischen Nutzen dargestellt. Dazu werden zunächst die Ergebnisse zum Nutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten im Überblick für Fragestellung C1 und C2 dargestellt (Tabelle 4-57). Anschließend erfolgt eine zusammenfassende Beschreibung je Endpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff (Fragestellung C1) und in Kombination mit Insulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff).

Tabelle 4-57: Übersicht der Ergebnisse zum Nutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten

| | **Empagliflozin vs. Placebo +Metformin +Sulfonylharnstoff** | **Empagliflozin vs. Placebo +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)** | **Empagliflozin vs. Placebo +MDI-Insulin (±Metformin)** |
|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Studie 1245.23 24 Wochen** | **Studie 1245.33 78 Wochen** | **Studie 1245.49 52 Wochen** |
| **Veränderung im HbA1c** | | | |
| Absolute Veränderung im Vergleich zu *baseline* (%) | adj. MWD:<br>10 mg: -0,64 [-0,77; -0,51]<br>25 mg: -0,59 [-0,73; -0,46] | adj. MWD:<br>10 mg: -0,48 [-0,68; -0,29]<br>25 mg: -0,69 [-0,89; -0,49] | adj. MWD:<br>10 mg: -0,41 [-0,58; -0,24]<br>25 mg: -0,59 [-0,76; -0,42] |
| Anteil der Patienten mit HbA1c <7% | adj. OR:<br>10 mg: 3,85 [2,17; 6,85]<br>25 mg: 5,22 [2,95; 9,24] | adj. OR:<br>10 mg: 1,94 [0,88; 4,26]<br>25 mg: 3,24 [1,52; 6,91] | adj. OR:<br>10 mg: 1,94 [1,18; 3,17]<br>25 mg: 2,85 [1,76; 4,61] |

| Endpunkt | **Empagliflozin vs. Placebo +Metformin +Sulfonylharnstoff**<br>**Studie 1245.23**<br>**24 Wochen** | **Empagliflozin vs. Placebo +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)**<br>**Studie 1245.33**<br>**78 Wochen** | **Empagliflozin vs. Placebo +MDI-Insulin (±Metformin)**<br>**Studie 1245.49**<br>**52 Wochen** |
|---|---|---|---|
| **Gewichtsveränderung** | | | |
| Absolute Veränderung (kg) im Vergleich zu *baseline* | adj. MWD:<br>10 mg: -1,76<br>[-2,19; -1,34]<br>25 mg: -1,99<br>[-2,42; -1,56] | adj. MWD:<br>10 mg: -3,63<br>[-5,81; -1,45]<br>25 mg: -3,12<br>[-5,39; -0,85] | adj. MWD:<br>10 mg: -2,15<br>[-2,99; -1,31]<br>25 mg: -2,84<br>[-3,67; -2,00] |
| Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5% | 10 mg:<br>27,6% vs. 5,8%<br>25 mg:<br>23,6% vs. 5,8% | 10 mg:<br>15,4% vs. 3,5%<br>25 mg:<br>12,3% vs. 3,5% | 10 mg:<br>16,1% vs. 6,9%<br>25 mg:<br>20,1% vs. 6,9% |
| **Blutdruckänderung** | | | |
| Veränderung im SBP (mmHg) im Vergleich zu *baseline* | adj. MWD:<br>10 mg: -2,7<br>[-4,6;-0,8]<br>25 mg: -2,1<br>[-4,0; -0,2] | adj. MWD:<br>10 mg: -4,2<br>[-7,0; -1,3]<br>25 mg: -2,4<br>[-5,4; 0,5] | adj. MWD:<br>10 mg: -1,4<br>[-3,6; 0,9]<br>25 mg: -1,4<br>[-3,7; 0,8] |
| Veränderung im DBP (mmHg) im Vergleich zu *baseline* | adj. MWD:<br>10 mg:-0,4<br>[-1,6; 0,9]<br>25 mg: -0,4<br>[-1,6; 0,8] | adj. MWD:<br>10 mg: -2,6<br>[-4,5; -0,8]<br>25 mg: -1,3<br>[-3,1; 0,6] | adj. MWD:<br>10 mg:-0,4<br>[-1,9; 1,0]<br>25 mg: -1,6<br>[-3,0; -0,2] |
| Anteil der Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg (SBP/DBP ≥130/80 bei *baseline*) | 10 mg:<br>32,9% vs. 25,4%<br>25 mg:<br>31,3% vs. 25,4% | n.a. | 10 mg:<br>20,5% vs. 20,0%<br>25 mg:<br>30,2% vs. 20,0% |
| **UE** | | | |
| Anteil der Patienten mit UE | 10 mg:<br>67,9% vs. 62,7%<br>25 mg:<br>64,1% vs. 62,7% | 10 mg:<br>84,6% vs. 87,1%<br>25 mg:<br>87,1% vs. 87,1% | 10 mg:<br>86,0% vs. 89,9%<br>25 mg:<br>84,7% vs. 89,9% |
| Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen | 10 mg:<br>10,3% vs. 8,0%<br>25 mg:<br>8,3% vs. 8,0% | 10 mg:<br>14,8% vs. 8,8%<br>25 mg:<br>11,6% vs. 8,8% | 10 mg:<br>15,6% vs. 15,4%<br>25 mg:<br>15,3% vs. 15,4% |
| Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen | 10 mg:<br>2,7% vs. 0,9%<br>25 mg:<br>2,3% vs. 0,9% | 10 mg:<br>7,7% vs. 1,8%<br>25 mg:<br>5,2% vs. 1,8% | 10 mg:<br>4,3% vs. 1,6%<br>25 mg:<br>9,5% vs. 1,6% |

| Endpunkt | **Empagliflozin vs. Placebo +Metformin +Sulfonylharnstoff**<br>**Studie 1245.23**<br>**24 Wochen** | **Empagliflozin vs. Placebo +Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff)**<br>**Studie 1245.33**<br>**78 Wochen** | **Empagliflozin vs. Placebo +MDI-Insulin (±Metformin)**<br>**Studie 1245.49**<br>**52 Wochen** |
|---|---|---|---|
| Anteil der Patienten mit MACE-4[1] | 10 mg:<br>0,4% vs. 0,4%<br>25 mg:<br>0,5% vs. 0,4% | 10 mg:<br>1,8% vs. 0,6%<br>25 mg:<br>2,6% vs. 0,6% | 10 mg:<br>0,5% vs. 1,1%<br>25 mg:<br>1,1% vs. 1,1% |
| Anteil der Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UE | 10 mg:<br>2,7% vs. 3,6%<br>25 mg:<br>3,2% vs. 3,6% | 10 mg:<br>11,2% vs. 7,6%<br>25 mg:<br>12,9% vs. 7,6% | 10 mg:<br>5,4% vs. 4,8%<br>25 mg:<br>4,8% vs. 4,8% |
| Anteil der Patienten mit SUE | 10 mg:<br>4,9% vs. 6,2%<br>25 mg:<br>0,5% vs. 6,2% | 10 mg:<br>16,6% vs. 16,5%<br>25 mg:<br>18,1% vs. 16,5% | 10 mg:<br>10,8% vs. 11,7%<br>25 mg:<br>11,6% vs. 11,7% |
| **Hypoglykämien** | | | |
| Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien | adj. OR:<br>10 mg: 2,02<br>[1,12; 3,66]<br>16,1% vs. 8,4%<br>25 mg: 1,38<br>[0,74; 2,60]<br>11,5% vs. 8,4% | adj. OR:<br>10 mg: 1,06<br>[0,68; 1,65]<br>36,1% vs. 35,3%<br>25 mg: 1,06<br>[0,67; 1,67]<br>36,1% vs. 35,3% | adj. OR:<br>10 mg: 0,77<br>[0,51; 1,16]<br>51,1% vs. 58,0%<br>25 mg: 0,97<br>[0,65; 1,47]<br>57,7% vs. 58,0% |
| Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl, die noch keine Fremdhilfe benötigen | 10 mg:<br>3,6% vs. 2,7%<br>25 mg:<br>3,2% vs. 2,7% | 10 mg:<br>13,0% vs. 17,1%<br>25 mg:<br>20,0% vs. 17,1% | 10 mg:<br>28,5% vs. 35,6%<br>25 mg:<br>39,7% vs. 35,6% |
| Anteile der Patienten mit schweren Hypoglykämien | 10 mg:<br>0% vs. 0%<br>25 mg:<br>0% vs. 0% | 10 mg:<br>0% vs. 0%<br>25 mg:<br>1,3% vs. 0% | 10 mg:<br>1,6% vs. 1,6%<br>25 mg:<br>0,5% vs. 1,6% |

adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: *Major adverse cardiovascular events;*MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); MWD: Mittelwertdifferenz; n.a.: Nicht angegeben; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: MACE-4: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Der medizinische Nutzen von Empaglilfozin in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff wird mit der RCT 1245.23 gezeigt, in der Empagliflozin in niedrigerer (10 mg) und höherer (25 mg) Dosierung mit Placebo während 24 Wochen verglichen wurde. Empagliflozin senkte in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) den HbA1c-Wert signifikant stärker als Placebo (absolute Veränderung relativ zu *baseline* adj. MWD: 10 mg: -0,64%; 95%-KI [-0,77; -0,51] bzw. 25 mg: -0,59%; 95%-KI [-0,73; -0,46] und *responder*-Analyse: adj. OR: 10 mg: 3,85; 95%-KI [2,17; 6,85]; 25 mg: 5,22; 95%-KI [2,95; 9,24]). Zusätzlich reduzierte Empagliflozin das Gewicht signifikant stärker als Placebo (adj. MWD: 10 mg: -1,76 kg; 95%-KI [-2,19; -1,34] bzw. 25 mg: -1,99 kg; 95%-KI [-2,42; -1,56]), und deutlich mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg konnten ihr Gewicht um >5% reduzieren (10 mg: 27,6%; 25 mg: 23,6%; Placebo: 5,8%). Darüber hinaus senkte Empagliflozin in beiden Dosierungen den mittleren SBP stärker als mit Placebo (adj. MWD: -2,7 mmHg; 95%-KI [-4,6; -0,8] und -2,1 mmHg; 95%-KI [-4,0; -0,2]). Beim DBP waren die Unterschiede weniger stark ausgeprägt (adj. MWD: 10 mg: -0,4 mmHg; 95%- KI [-1,6; 0,9] bzw. 25 mg: -0,4 mmHg, 95%-KI [-1,6; 0,8]). Insgesamt erreichten 32,9% der Patienten mit Hypertonus in der Empagliflozin 10 mg-Gruppe, 31,3% der Patienten in der Empagliflozin 25 mg-Gruppe und 25,4% der Patienten in der Placebo-Gruppe einen kontrollierten Blutdruck von SBP/DBP <130/80 mmHg.

In Bezug auf die Sicherheit traten keine Unterschiede zu Placebo auf hinsichtlich UE, SUE und Studienabbrüchen aufgrund von UE sowie Harnwegsinfektionen und kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-4). Genitalinfektionen traten in beiden Empagliflozin-Gruppen (10 mg und 25 mg) in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff häufiger auf im Vergleich zur Placebo-Gruppe (2,7% und 2,3% vs. 0,9%). Bestätigte Hypoglykämien traten bei der höheren Dosierung von Empagliflozin 25 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff ähnlich häufig im Vergleich zu Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff (adj. OR: 1,38; 95%-KI [0,74; 2,60]). Bei der niedrigeren Dosierung vom Empagliflozin 10 mg traten diese verglichen mit Placebo hingegen häufiger auf (adj. OR: 2,02; 95%-KI [1,12; 3,66]). Es wurde kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg mit Metformin+Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff hinsichtlich symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl festgestellt. Schwere Hypoglykämien traten weder mit Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff noch mit Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff auf.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin (±ein oder zwei OAD)***

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

In der Behandlung mit Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) zeigte sich innerhalb von 78 Wochen eine stärkere Abnahme des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo (adj. MWD: 10 mg: -0,48%; 95%-KI [-0,68;-0,29]; 25 mg: -0,69%; 95%-KI [-0,89;-0,49]), und mehr Patienten erreichten das

Therapieziel von HbA1c <7% (adj. OR: 10 mg: 1,94; 95%-KI [0,88; 4,26]; 25 mg: 3,24; 95%-KI [1,52; 6,91]). Dabei verloren Patienten mit Empagliflozin (10 mg und 25 mg) im Durchschnitt mehr Gewicht als Patienten mit Placebo (adj. MWD: 10 mg: -3,63 kg; 95%-KI [-5,81; -1,45]; 25 mg: -3,12 kg; 95%-KI [-5,39; -0,85]) und mehr Patienten konnten ensprechend ihr Gewicht um >5% reduzieren (10 mg: 15,4%; 25 mg: 12,3%; Placebo: 3,5%). Darüber hinaus senkte Empagliflozin 10 mg den mittleren SBP und DBP signifikant stärker als Placebo (adj. MWD: SBP: -4,2 mmHg; 95%-KI [-7,0; -1,3]; DBP: -2,6 mmHg; 95%-KI [-4,5; -0,8]). Diese Effekte waren in der höheren Dosierung nicht signifikant (adj. MWD: SBP: -2,4 mmHg; 95%-KI [-5,4; 0,5]; DBP: -1,3 mmHg; 95%-KI [-3,1; 0,6]).

In Bezug auf die Sicherheit traten bei beiden Empagliflozin-Dosierungen keine Unterschiede zu Placebo auf hinsichtlich UE, SUE und kardiovaskulären Ereignissen. In den Empagliflozin-Gruppen (10 mg und 25 mg)+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) traten Studienabbrüche aufgrund von UE (11,2%, 12,9% und 7,6%) sowie Harnwegsinfektionen (14,8%, 11,6% und 8,8%) und Genitalinfektionen (7,7%, 5,2% und 1,8%) geringfügig häufiger auf als in der Placebo-Gruppe. Bestätigte Hypoglykämien traten in beiden Empagliflozin-Dosierungen im Vergleich zu Placebo gleich häufig auf (adj. OR: 10 mg: 1,06; 95%-KI [0,68; 1,65]; 25 mg: 1,06; 95%-KI [0,67; 1,67]). Es wurde kein relevanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Placebo mit Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) hinsichtlich symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl festgestellt (10 mg: 13,0%; 25 mg: 20,0%; Placebo: 17,1%). In der höheren Empagliflozin-Dosierung 25 mg kam es bei zwei Patienten zu schweren Hypoglykämien (1,3%). Es traten keine schweren Hypoglykämien in den Gruppen Empagliflozin 10 mg und Placebo auf.

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

In beiden Empagliflozin-Gruppen+MDI-Insulin (±Metformin) zeigte sich eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) (adj. MWD: 10 mg: -0,41%; 95%-KI [-0,58;-0,24]; 25 mg: -0,59%; 95%-KI [-0,76;-0,42]). Der Anteil der Patienten, die das Therapieziel von HbA1c <7% erreichten, war in beiden Empagliflozin-Gruppen höher im Vergleich zu Placebo (adj. OR: 10 mg: 1,94; 95%-KI [1,18; 3,17]; 25 mg: 2,85; 95%-KI [1,76; 4,61]). Dabei verloren Patienten mit Empagliflozin im Durchschnitt mehr Gewicht als Patienten mit Placebo (adj. MWD: 10 mg: -2,15 kg; 95%-KI [-2,99; -1,31]; 25 mg: -2,84; 95%-KI [-3,67; -2,00]) und mehr Patienten konnten ihr Gewicht um >5% reduzieren (adj. OR: 10 mg: 2,67 kg; 95%-KI [1,34; 5.32]; 25 mg: 3,47 kg; 95%-KI [1,78; 6,76]). Der SBP war bei beiden Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo. Hinsichtlich des DBP wurde bei der Empagliflozin 10 mg-Dosierung ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu Placebo festgestellt, wohingegen Empagliflozin 25 mg den DBP signifikant stärker senkte als Placebo (adj. MWD: -1,6 mmHg; 95%-KI [-3,0; -0,2]). Insgesamt erreichten in beiden Empagliflozin-Gruppen nicht mehr Patienten mit erhöhtem *baseline*-Blutdruck einen kontrollierten Blutdruck von SBP/DBP <130/80 mmHg als in der Placebo-Gruppe (10 mg: 20,5%; 25 mg: 30,2%; Placebo: 20,0%).

In Bezug auf die Sicherheit traten in beiden Empagliflozin-Gruppen keine Unterschiede zu Placebo auf hinsichtlich UE, SUE und Studienabbrüche aufgrund von UE sowie Harnwegsinfektionen und kardiovaskulären Ereignissen. Häufiger traten Genitalinfektionen, die milder oder mittelgradiger Natur waren, hingegen in den beiden Empagliflozin-Gruppen auf (10 mg: 4,3%; 25 mg: 9,5%; Placebo: 1,6%).

Bestätigte Hypoglykämien ereigneten sich bei Empagliflozin 10 mg+MDI-Insulin (±Metformin) während 52 Wochen seltener als bei Placebo+MDI-Insulin (±Metformin), jedoch ist der Unterschied nicht signifikant (adj. OR 0,77; 95%-KI [0,51; 1,16]). In den Gruppen mit Empagliflozin 25 mg+MDI-Insulin (±Metformin) und Placebo+MDI-Insulin (±Metformin) kam es zu ähnlich vielen bestätigten Hypoglykämien (adj. OR 0,97; 95%-KI [0,65; 1,47]). Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl traten in beiden Empagliflozin-Dosierungen 10 mg und 25 mg vergleichbar häufig auf wie in der Placebo-Gruppe (10 mg: 28,5%; 25 mg: 39,7%; Placebo: 35,6%). Schwere Hypoglykämien traten bei jeweils drei Patienten der Placebo- und der Empagliflozin 10 mg-Gruppe auf sowie bei einem Patienten der Empagliflozin 25 mg-Gruppe.

**Fazit**

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Insgesamt zeigte sich, dass die zusätzliche Gabe von Empagliflozin (10 mg und 25 mg) zu Metformin+Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Kombination Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff den HbA1c-Wert stärker senkt. Gleichzeitig verursachte Empagliflozin nicht mehr Hypoglykämien. Eine Ausnahme davon war Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff, wo geringfügig mehr Hypoglykämien auftraten als bei Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff. Diese waren jedoch nicht schwerwiegender Natur. Grundsätzlich wurde hinsichtlich symptomatischer Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl und schwerer Hypoglykämien kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff, Empagliflozin 25 mg+Metformin+Sulfonylharnstoff und Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff festgestellt. Gleichzeitig wirkte sich Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff positiv auf den SBP aus und senkte das Gewicht der Patienten stärker als Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff. Insgesamt traten zwischen Empagliflozin und Placebo als Zusatztherapie zu Metformin+Sulfonylharnstoff keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich UE, Studienabbrüchen aufgrund von UE, SUE sowie Harnwegsinfektionen und kardiovaskulären Ereignissen (MACE-4) auf. Patienten mit Empagliflozin litten häufiger an Genitalinfektionen. Die aufgetretenen Genitalinfektionen waren jedoch von mildem bzw. mittlerem Schweregrad und ließen sich durch Standardtherapie behandeln (Boehringer Ingelheim 2012). Es kam zu keinen schwerwiegenden Genitalinfektionen während 24 Wochen.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin (±ein oder zwei OAD)***

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

Die zusätzliche Gabe von Empagliflozin (10 mg und 25 mg) zu Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) im Vergleich zur entsprechenden Kombination mit Placebo (±Metformin±Sulfonylharnstoff) senkte den HbA1c-Wert über 78 Wochen stärker, ohne dabei häufiger bestätigte Hypoglykämien, Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämien auszulösen. Patienten mit Empagliflozin+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) verloren mehr Gewicht als Patienten mit Placebo+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff). Gleichzeitig wirkte sich Empagliflozin positiv auf den SBP und den DBP aus. Unter der Behandlung mit Empagliflozin+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) kamen Genitalinfektionen häufiger vor als in der Placebo-Gruppe. Diese waren allerdings von mildem oder mittelerem Schweregrad und ließen sich mit Standardtherapie behandeln (Boehringer Ingelheim 2013a). Hinsichtlich der anderen Sicherheitsendpunkte war Empagliflozin+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) vergleichbar mit Placebo+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff).

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

Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+MDI-Insulin (±Metformin) über 52 Wochen senkte den HbA1c-Wert stärker als Placebo+MDI-Insulin (±Metformin), ohne dabei häufiger Hypoglykämien auszulösen. Beide Dosierungen von Empaglfilozin+MDI-Insulin (±Metformin) führten zu einer stärkeren Gewichtsabnahme der Patienten, wobei die höhere Dosierung zusätzlich den DBP senkte. Empagliflozin führte in beiden Dosierungen bei 52 wöchiger-Gabe etwas häufiger zu Genitalinfektionen als Placebo+MDI-Insulin (±Metformin). Auch die in der Studie 1245.49 festgestellten Genitalinfektionen waren von milder oder mittelgradiger Natur (Boehringer Ingelheim 2013b). Insgesamt zeigte Empagliflozin+MDI-Insulin (±Metformin) für die übrigen Sicherheitsendpunkte kein erhöhtes Schadenspotenzial im Vergleich zu Placebo+MDI-Insulin (±Metformin).

Nachdem die Studien 1245.33 und 1245.49 mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin gemäß EMA-Vorgaben mit einer anfänglich konstanten Dosierung der Hintergrundtherapie (in diesem Fall Insulin) durchgeführt wurden, was nicht in Einklang mit den G-BA-Anforderungen für die Zusatznutzendarstellung ist, konnte nur der Nutzen von Empagliflozin anhand dieser Zulassungsstudien dargestellt werden.

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

###### 4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-58: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

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

| **Studien-bezeichnung** | **Zulassungs-studie (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Placebo<br>Als Monotherapie |
| 1245.19 | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Zusatztherapie zu Pioglitazon±Metformin |
| 1245.20 | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>25 mg *open-label*<br>Sitagliptin *qd*<br>100 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie |
| 1245.22 | nein | geplant | 52 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>25 mg<br>Sitagliptin *qd*<br>100 mg<br>Als Zusatztherapie zu Metformin |
| 1245.23 | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>25 mg *open-label*<br>Placebo *qd*<br>Als Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoff |
| 1245.24 | ja | abgeschlossen | 78 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>±Metformin<br>Sitagliptin *qd*<br>100 mg o*pen-label*<br>Als Zusatztherapie zu Metformin<br>Metformin *qd*<br>1000-2000 mg *open-label* |
| 1245.25 | nein | laufend | >52 Wochen bis erforderliche | Empagliflozin *qd*<br>10 mg |

| Studien-bezeichnung | Zulassungs-studie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---|---|---|---|---|
| | | | Anzahl von kardio-vaskulären Ereignissen erreicht ist | 25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie oder Zusatztherapie zur Standardtherapie |
| 1245.28 | ja | 1. Phase (104 Wochen) abgeschlossen<br>2. Phase (208 Wochen) laufend | 104 Wochen +<br>104 Wochen *extension* | Empagliflozin *qd*<br>25 mg<br>Glimepirid *qd*<br>1-4 mg<br>Als Zusatztherapie zu Metformin |
| 1245.29 | nein | geplant | 24 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin |
| 1245.31 | nein | abgeschlossen | 76 Wochen *extension* | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Sitaglitpin *qd*<br>100 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin (±Sulfonyl-harnstoff) oder Pioglitazon (±Metformin) |
| 1245.33 | ja | abgeschlossen | 78 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Zusatztherapie zu Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) |
| 1245.35 | nein | abgeschlossen | 4 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie |
| 1245.36 | ja | abgeschlossen | 52 Wochen | Empagliflozin *qd* |

| Studien-bezeichnung | Zulassungs-studie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Zusatztherapie zur vorbestehenden Therapie |
| 1245.38 | ja | abgeschlossen | 12 Wochen + 40 Wochen | 12 Wochen:<br>Empagliflozin *qd*<br>5 mg<br>10 mg<br>25 mg<br>50 mg<br>Placebo *qd*<br>40 Wochen:<br>Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie |
| 1245.42 | ja | abgeschlossen | 4 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>25 mg<br>Hydrochlorothiazid *qd*<br>25 mg<br>Torasemid *qd*<br>5 mg<br>*Open-label*, jeweils allein und in Kombinationen als *cross-over* |
| 1245.44 | nein | abgeschlossen | 1 Woche | Empagliflozin qd<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit maximal zwei OAD |
| 1245.48 | ja | abgeschlossen | 12 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Monotherapie oder in Kombination mit vorbestehender |

| **Studien-bezeichnung** | **Zulassungs-studie (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Therapie |
| 1245.49 | ja | abgeschlossen | 52 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo *qd*<br>Als Zusatztherapie zu mehrfach täglichen Injektionen Insulin ±Metformin |
| 1245.52 | nein | abgeschlossen | 52 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Als Zusatztherapie zu einem OAD |
| 1245.53 | nein | abgeschlossen | 9 Tage | Empagliflozin *qd*<br>25 mg<br>Hydrochlorothiazide<br>25 mg<br>Torasemide<br>5 mg<br>Jeweils allein und in Kombinationen |
| 1275.1 | nein | abgeschlossen | 52 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Linagliptin *qd*<br>5 mg<br>Als Monotherapie oder als Kombinationspräparat ±Metformin |

| **Studien-bezeichnung** | **Zulassungs-studie (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|
| 1275.9 | nein | laufend | 24 Wochen | Empagliflozin *qd*<br>10 mg<br>25 mg<br>Placebo<br>jeweils + Linagliptin *qd*<br>5 mg<br>als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin *qd* 5 mg eingestellt waren |
| 1275.10 | nein | laufend | 24 Wochen | Linagliptin *qd*<br>5 mg oder<br>Placebo *qd*<br>jeweils + Empagliflozin<br>10 mg<br>25 mg<br>*als fixes* Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin *qd* 10 mg oder 25 mg eingestellt waren |
| 1276.1 | nein | laufend | 24 Wochen | Empagliflozin<br>10 mg *qd*<br>25 mg *qd*<br>Metformin *bid*<br>500 mg<br>1000 mg<br>Empagliflozin + Metformin<br>5 mg + 500/1.000 mg *bid*<br>12,5 mg + 500/1.000 mg *bid*<br>Als Monotherapie und in Kombination |

| Studien-bezeichnung | Zulassungs-studie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---|---|---|---|---|
| 1276.10 | nein | abgeschlossen | 16 Wochen | Empagliflozin<br>10 mg *qd*<br>25 mg *qd*<br>5 mg *bid*<br>12,5 mg *bid*<br>Placebo *qd* und *bid*<br>Als Zusatztherapie zu Metformin |
| *bid*: Zweimal täglich (lat. *bis in die*); *qd*: Einmal täglich (lat. *quaque die*) | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in* Tabelle 4-58 *hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen der Tabelle 4-58 entsprechen dem Stand vom 10.07.2014.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in* Tabelle 4-58 *genannten Studien nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-59: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|---|
| 1245.2 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt |
| 1245.4 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt |
| 1245.9 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt |
| 1245.10 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt |
| 1245.15 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt |
| 1245.19 | Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt |
| 1245.20 | Kriterium A2 Intervention erfüllt |
| 1245.22 | Studie ist geplant |
| 1245.23 | Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt |
| 1245.24 | Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt |
| 1245.25 | Studie noch nicht abgeschlossen |
| 1245.28 | Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt |
| 1245.29 | Studie ist geplant |
| 1245.31 | Kriterium E5 Studientyp nicht erfüllt (Extensionsstudie mit Selektionseffekten) |
| 1245.33 | Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt |

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|---|
| 1245.35 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt |
| 1245.36 | Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt |
| 1245.38 | Kriterium A2 Intervention erfüllt |
| 1245.42 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt |
| 1245.44 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |
| 1245.48 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt |
| 1245.49 | Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt |
| 1245.52 | Kriterium A3 Studientyp erfüllt |
| 1245.53 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt |
| 1275.1 | Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt |
| 1275.9 | Studie noch nicht abgeschlossen. |
| 1275.10 | Studie noch nicht abgeschlossen. |
| 1276.1 | Studie noch nicht abgeschlossen. |
| 1276.10 | Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt. |

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

Die Begründung für die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung von Studien kann zwischen Tabelle 4-59 und Tabelle 4-2 in Abschnitt 4.3.1.1 differieren, da einmal nach direkt vergleichenden Studien und das andere Mal nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht wurde.

#### 4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

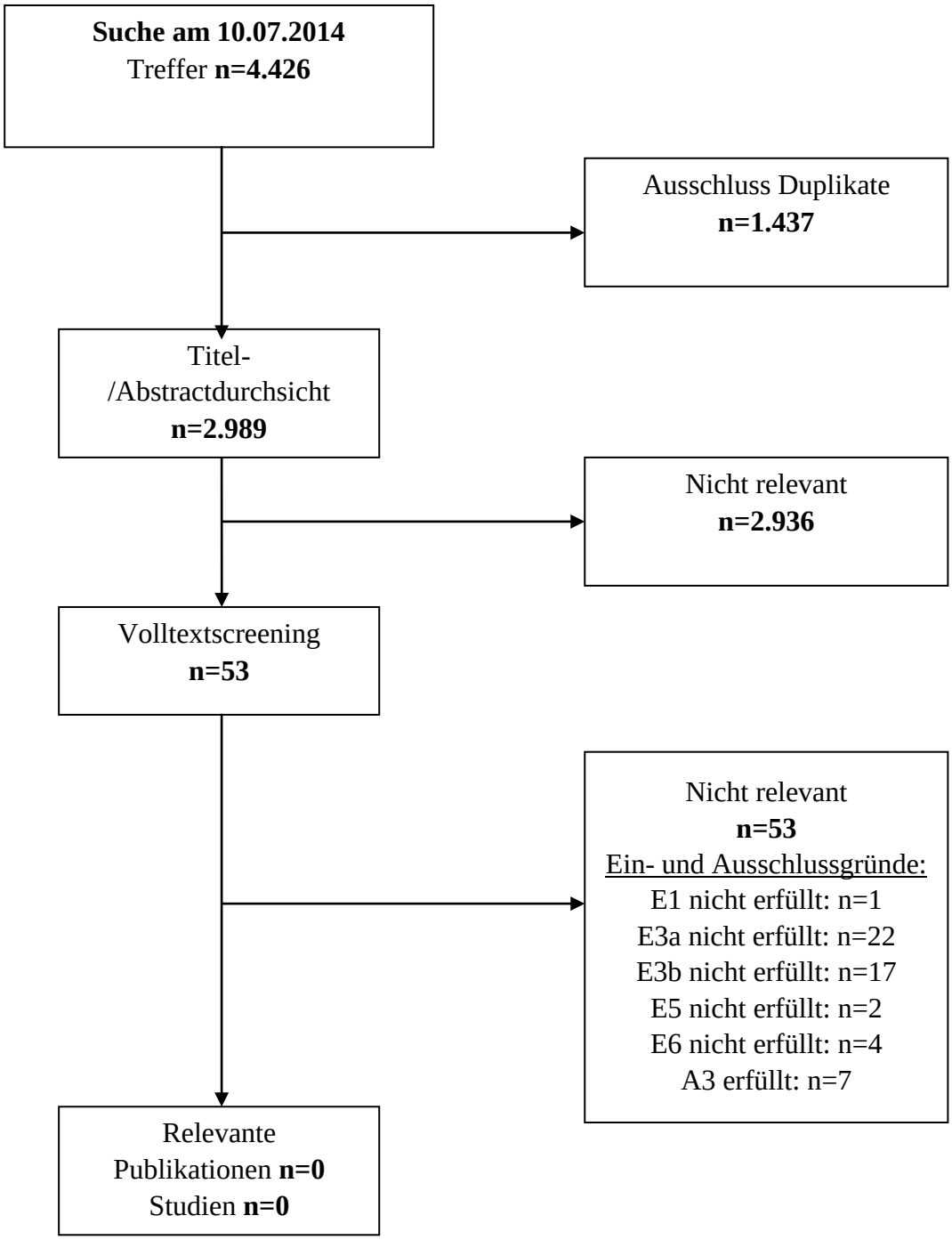



Abbildung 4- 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der ZVT

Die Suche nach RCT zur ZVT Insulin+Metformin ergab 4.426 Treffer. Davon handelte es sich bei 1.437 Treffern um Duplikate. Weitere 2.989 Treffer wurden in der Titel-/Abstract-Durchsicht gemäß Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Die übrigen 53 Publikationen wurden im Volltext gesichtet und aufgrund abweichender Populationen (n=1); Intervention (n=22) bzw. Vergleichsintervention (n=17), eines Studientyps der nicht einer RCT entsprach (n=2), einer zu kurzen Studiendauer (n=4) oder einem unpassenden

Publikationstyp (n=7) als nicht relevant erachtet. Folglich ergab die Suche nach RCT mit Insulin+Metformin keine Treffer.

#### 4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-58) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

Tabelle 4-60: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

| **Studienbezeichnung** | **Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])** | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])** |
|---|---|---|---|
| | - | - | - |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br>b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. | | | |

Es liegen keine relevanten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs vor.

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

Die Suche in Studienregistern nach relevanten Studien mit der ZVT Insulin+Metformin für einen möglichen indirekten Vergleich von Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff über die Brückenkomparatoren Metformin+Placebo oder Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo ergab insgesamt 1008 Treffer. Davon wurden folgende vier Studien aufgrund des Titels als möglicherweise relevant erachtet (Clinicaltrials.gov 2012b), (Clinicaltrials.gov 2013), (Clinicaltrials.gov 2009), (Clinicaltrials.gov 2010a):

1. Clinicaltrials.gov 2009. Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients (TARGET): LANTU_L_01051; NCT00347100. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00347100, abgerufen am: 17.07.2014.

2. Clinicaltrials.gov 2010. Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients: SAN-FORST-001; NCT01206712. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01206712, abgerufen am: 17.07.2014.

3. Clinicaltrials.gov 2012. Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study): LANTU_L_02193; NCT00562172. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00562172, abgerufen am: 17.07.2014.

4. Clinicaltrials.gov 2013. The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy (DUAL™IV): NN9068-3951; NCT01618162. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01618162, abgerufen am: 17.07.2014.

Da zu diesen Studien jedoch keine weiteren Informationen als die im Studienregister gelisteten vorlagen, konnte keine Aussage über eine weitere Relevanz der Studien getroffen werden. Darüber hinaus lagen keine Ergebnisse als Studienbericht oder Vollpublikation vor, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht hätten (Einschlusskriterium E7). Für Fragestellung C1 konnte folglich kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Eine detaillierte Darstellung der ausgeschlossenen Treffer mit zugehörigen Gründen ist in Anhang 4-D dargestellt.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

In Fragestellung C2 wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht, da die Studien 1245.33 und 1245.49, die Empagliflozin+Insulin±Metformin (±Sulfonylharnstoff in Studie 1245.33) untersuchten, aufgrund der Methodik nicht geeignet sind. Die Studien 1245.33 und 1245.49 untersuchten Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patienten, deren HbA1c-Wert mit Insulin (Basalinsulin bzw. MDI-Insulin) oder der Kombination von Insulin+Metformin±Sulfonylharnstoff (Studie 1245.33) nicht ausreichend kontrolliert war. In beiden Studien sollte nach zweiwöchiger *run-in*-Phase in der ersten Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung unverändert fortgeführt werden, damit gemäß den EMA-Vorgaben zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde. Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste gemäß G-BA die Kombination mit Empagliflozin aber mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Dies war in der zweiten Phase der Studien möglich. Da die Patienten nach Beendigung der ersten Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die zweite Phase der Studien aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase durch die zusätzliche Gabe von Emgagliflozin im Interventionsarm nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b).

Aus diesem Grund kann für beide Studien der medizinische Nutzen dargestellt werden, der Zusatznutzen kann jedoch nicht quantifiziert werden.

#### 4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-61: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

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

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)** | **gesponserte Studie[b] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studienbericht (ja/nein [Zitat])** | **Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation (ja/nein [Zitat])** |
| c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | | | |

Es wurde keine RCT für indirekte Vergleiche identifiziert.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

**wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

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

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| **Anzahl Studien** | **Studie** | **Intervention** | **<Vergleichs-therapie 1>** | **<Vergleichs-therapie 2>** | **<Vergleichs-therapie 3>** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | <Studie 1> | ● | | ● | ● |
| 2 | <Studie 2><br><Studie 3> | ●<br>● | | ●<br>● | |
| 1 | <Studie 4> | | ● | ● | ● |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen, da randomisierte Studien vorlagen.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| **Studie** | **Zeitliche Parallelität der Gruppen** | **Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** | **Verblindung** | | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Patient** | **Behandelnde Personen** | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie verwendet.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie verwendet.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie verwendet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.2.3.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich, keine nicht randomisierte Studie und keine weitere Untersuchung eingeschlossen.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

Die für die Dreifachtherapie vorliegende Studie 1245.23 vergleicht Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff mit Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff über 24 Wochen. Ein direkter Vergleich von Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff mit der ZVT Humaninsulin+Metformin ist über diese Studie nicht möglich. Ein theoretisch

möglicher indirekter Vergleich über die möglichen Brückenkomparatoren Placebo+Metformin oder Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff ist ebenfalls nicht möglich, da durch eine systematische Literaturrecherche nach Studien zu Insulin+Metformin keine passende Studie identifiziert werden konnte. Deshalb wird für die Dreifachtherapie von Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff der medizinische Nutzen gegenüber Placebo dargestellt, aus dem sich ein Zusatznutzen in dieser Indikation ableiten lässt, der formal nicht quantifiziert werden kann.

Studie 1245.23 ist eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie mit parallelen Studienarmen und entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Das Studiendesign mit Verblindung erlaubt einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse auf Studienebene sind nicht relevant verzerrt. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, so dass die Ergebnisse als valide anzusehen sind.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

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

Die Studie 1245.33 untersuchte Empagliflozin in Kombination mit Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) im Vergleich zu Placebo+Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff). Die Darstellung des für die Fragestellung relevanten direkten Vergleichs von Empagliflozin+Insulin (±ein oder zwei OAD) gegenüber der ZVT Insulin+Metformin (+Placebo) wäre also theoretisch mit dieser Studie möglich. Nach zweiwöchiger *run-in*-Phase sollte in der 1. Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung unverändert fortgeführt werden. Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste aber gemäß G-BA die Kombination mit Empagliflozin mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Dies war erst in der 2. Phase der Studie möglich. Da die Patienten nach Beendigung der 1. Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die 2. Phase der Studie aufgrund der ungleichen Behandlung in der 1. Studienphase durch die zusätzliche Gabe von Emgagliflozin in einem Interventionsarm nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Aus diesem Grund kann diese Studie für die Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen werden. Zudem lässt sich aus ihr ein Zusatznutzen in dieser Indikation ableiten, der formal nicht quantifiziert werden kann.

Die Studie 1245.33 ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie und entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Die Studie 1245.33 untersuchte Empagliflozin in Kombination mit Basalinsulin (±Metformin±Sulfonylharnstoff) im Vergleich zu Placebo in entsprechender Kombination über 78 Wochen. Das verblindete Studiendesign erlaubte einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den Behandlungsgruppen. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind die Ergebnisse auf Studienebene

nicht relevant verzerrt. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, so dass die Ergebnisse als valide anzusehen sind.

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

Die Studie 1245.49 untersuchte Empagliflozin in Kombination mit MDI-Insulin (±Metformin) im Vergleich zu Placebo+MDI-Insulin (±Metformin). Die Darstellung des für die Fragestellung relevanten direkten Vergleichs von Empagliflozin+Insulin (±ein oder zwei OAD) gegenüber der ZVT Insulin+Metformin (+Placebo) wäre also theoretisch mit dieser Studie möglich. Nach zweiwöchiger *run-in*-Phase sollte in der 1. Behandlungsphase (18 Wochen) die Insulindosierung unverändert fortgeführt werden. Um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können, müsste aber gemäß G-BA die Kombination mit Empagliflozin mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Dies war in der 2. Phase der Studie erlaubt. Da die Patienten nach Beendigung der 1. Phase nicht neu randomisiert wurden, ist die 2. Phase der Studie aufgrund der ungleichen Behandlung in der 1. Studienphase durch die zusätzliche Gabe eines Medikaments in einem Interventionsarm nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Deshalb kann die Studie für die Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen werden, aus dem sich ein Zusatznutzen in dieser Indikation ableiten lässt, der formal nicht quantifiziert werden kann.

Die Studie 1245.49 ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie und entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Die Studie 1245.49 untersuchte Empagliflozin in Kombination mit MDI-Insulin (±Metformin) im Vergleich zur entsprechenden Placebo-Kombination über 52 Wochen. Das Studiendesign mit Verblindung erlaubte einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den Behandlungsgruppen. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind die Ergebnisse auf Studienebene nicht relevant verzerrt. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, so dass die Ergebnisse als valide anzusehen sind.

### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der*

*Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

In Anlehnung an die AM-NutzenV wird folgende Kategorisierung zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte verwendet (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c): Für Arzneimittel nach Absatz 3 sind das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt zu quantifizieren:

1. Erheblicher Zusatznutzen: „Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses.“ Ein erheblicher Zusatznutzen kann damit Endpunkten, wie z.B. schweren Hypoglykämien, symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl), SUE sowie kardiovaskulären Ereignissen (MACE-4), zugerechnet werden.

2. Beträchtlicher Zusatznutzen: „Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine

moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.“ Hier sind beispielhaft Endpunkte wie bestätigte Hypoglykämien zu nennen.

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

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

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

6. Geringerer Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels: „Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“

***Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext***

***Fragestellung C1 (Empagliflozin in oraler Dreifachtherapie)***

*Kombination von Empagliflozin mit Metformin+Sulfonylharnstoff*

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

Aufgrund eines Mangels an wissenschaftlichen Daten konnte für die Dreifachtherapie kein direkter oder indirekter Vergleich gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden. Der Nutzen von Empagliflozin + Metformin + Sulfonylharnstoff wurde bereits in der Zulassungsstudie für die Dreifachtherapie gezeigt (Studie 1245.23). Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen sowie

eine Reduktion des Körpergewichts und Blutdrucks anzustreben sind, stellt Empagliflozin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar, weshalb von einem Zusatznutzen ausgegangen werden kann, der sich auch in der erteilten Zulassung widerspiegelt. In Ermangelung von Daten für die ZVT ist er allerdings nicht quantifizierbar.

***Fragestellung C2 (Empagliflozin mit Insulin [±ein oder zwei OAD])***

Für die Beschreibung des therapeutischen Nutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) wurden die Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49 verwendet. Ein für die Zusatznutzenbestimmung notwendiger Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (±ein oder zwei OAD) gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist theoretisch möglich auf Basis der Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49, bei denen gemäß EMA-Vorgaben zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Empagliflozin die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde. Eine Anpassung der Insulindosierung war erst in der 2. Studienphase erlaubt, wohingegen der G-BA bereits in dieser anfänglichen Studienphase eine Dosisanpassung fordert (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Da bei den Studien 1245.33 und 1245.49 nach den ersten 18 Wochen keine erneute Randomisierung der Patienten stattfand, ist es aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen nicht möglich, die 2. Teile der beiden Studien isoliert zu betrachten, in denen die Insulindosierung angepasst werden konnte. Dies kann dazu führen, dass nach Ansicht des G-BA aus diesem Grund kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

In beiden Studien wird der medizinische Nutzen von Empagliflozin durch eine signifikante Senkung des Blutzuckers ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko, des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks durch Empagliflozin als Zusatztherapie zu Insulin (±ein oder zwei OAD) belegt. Abgesehen von einer erhöhten Zahl an Genitalinfektionen wies Empagliflozin ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil auf.

Aus Sicht von Boehringer Ingelheim hat Empagliflozin einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, da es den HbA1c-Wert in beiden Studien stärker senkte als die ZVT (Humaninsulin+Metformin), ohne dabei mehr Hypoglykämien zu verursachen. Der Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber Humaninsulin+Metformin ist darüber hinaus durch die positiven Effekte auf die Endpunkte Körpergewicht und Blutdruck begründet. Infolgedessen ist Empagliflozin besonders geeignet für die Kombination mit Insulin bei Patienten mit Übergewicht und Bluthochdruck und ermöglicht zudem eine Reduktion der Insulingabe.

**Fazit**

Infolge des Fehlens von direkt vergleichenden *head to head*-Studien und des Fehlens geeigneter Studien für einen indirekten Vergleich ist in beiden Fragestellungen kein Vergleich mit der ZVT möglich. Aufgrund des in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Nutzens von Empagliflozin als Dreifachtherapie mit zwei OAD sowie als Zusatztherapie zu Insulin (±ein oder zwei OAD) und des Nachweises eines Zusatznutzens bei der in Modul 4B

dargestellten Zweifachtherapie, geht Boehringer Ingelheim auch von einem Zusatznutzen von Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit zwei OAD sowie als Zusatztherapie zu Insulin (±ein oder zwei OAD) aus, der allerdings nicht quantifizierbar ist. Für Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter einer Zweifachtherapie mit Metformin+SU stellt Empagliflozin für die orale Dreifachtherapie eine sehr gute neue Behandlungsoption aufgrund seines von der Insulinsekretion und Insulinwirkung unabhängigen Wirkmechanismus dar. Neben der glykämischen Kontrolle profitiert auch diese Patientengruppe von den zusätzlichen positiven Eigenschaften.

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

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

Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen zwei OAD zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Insulin (±ein oder zwei OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |

Aufgrund des in Modul 4B gezeigten Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimepirid und des in diesem Modul 4C dargestellten Nutzens von Empagliflozin vs. Placebo in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff sowie in Kombination mit Insulin (±OAD) und der Gesamtstudienlage ist davon auszugehen, dass die positiven Eigenschaften von Empagliflozin (Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko, Senkung des Körpergewichts und Bluthochdrucks) auch auf alle anderen zugelassen Kombinationen der Dreifachtherapie und *add-on*-Therapie zu Insulin übertragbar sind. Diese Übertragbarkeit spiegelt sich auch in der breiten Zulassung von Empagliflozin durch die EMA wider. Deswegen wird auch für die weiteren Kombinationen in der Dreifachtherapie und *add-on*-Therapie zu Insulin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen angenommen.

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Es wurden weder nicht randomisierte vergleichende Studien noch weitere Untersuchungen vorgelegt.

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

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

Es wurde keine zusätzliche Bewertung auf Grundlage verfügbarer Evidenz vorgenommen, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

[13] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[14] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[15] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[16] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

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

**HbA1c**

In diesem Dossier wird der HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt verwendet. Das IQWiG bezeichnet die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes aus drei Gründen als relevant (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007):

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

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

**Gewichtsveränderung**

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

Übergewicht birgt eine Reihe von weiteren Risiken: In zahlreichen Publikationen wurde die Assoziation von Übergewicht und Insulinresistenz (ausgedrückt in Plasma Proinsulin:Insulin-Verhältnis; *Homeostasis Model Assessment* der Insulinresistenz) beschrieben. Insulinresistenz gilt als eigenständiger Risikofaktor für makrovaskuläre

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

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

**Blutdruckänderung**

Zu den zentralen patientenrelevanten Endpunkten zählen Gesamtmortalität sowie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Um eine valide Aussage über den Effekt von Empagliflozin auf diese Endpunkte treffen zu können, werden Langzeitdaten über mehrere Jahre benötigt. Zum Zeitpunkt der Zulassung liegen für Empagliflozin noch keine Ergebnisse aus Langzeitstudien über mehr als zwei Jahre vor. Die Studie 1245.25 zur Gesamtmortalität sowie zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität läuft aktuell und wird voraussichtlich im ersten Quartal 2015 abgeschlossen (Clinicaltrials.gov 2014a). Als einer der größten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wird hoher Blutdruck angesehen. Eine Senkung des Blutdrucks kann die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren (Hagen et al. 2011). Als Standardzielwerte für den Blutdruck gelten allgemein Werte von SBP <140 und DBP <90 mmHg (Deutsche Hochdruckliga 2011). Bei Typ-2-Diabetikern wirkt sich eine Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die niedriger als die Standardzielwerte sind, positiv auf den patientenrelevanten Endpunkt Schlaganfall (tödlich und/oder nicht-tödlich) aus (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013a). Wird der Blutdruck auf DBP-Zielwerte <75 bis 80 mmHg gesenkt, reduziert sich das Risiko der Gesamtmortalität. Die NVL empfiehlt als Therapieziel einen Blutdruck von SBP/DBP <140/80 mmHg (Bundesärztekammer et al. 2013). Die ESH/ESC-Leitlinie von 2013 empfiehlt für Typ-2-Diabetiker eine blutdrucksenkende Behandlung bei einem SBP ≥140 mmHg mit einem Therapieziel für SBP <140 und DBP <85 mmHg (European Society of Hypertension und European Society of Cardiology 2013). In den Studien, die im vorliegenden Dossier herangezogen wurden, wurde für die Blutdrucksenkung *a priori* eine Zielwert von SBP/DBP <130/80 mmHg für die *responder*-Analyse aufgrund der damaligen Zielvorgaben gewählt.

## 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge)*

Tabelle 4-72: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verfügbare Quellen | | |
|---|---|---|---|
| | **Studienbericht** | **Registereintrag** | **Publikationen** |
| 1245.23 | (Boehringer Ingelheim 2012) | (Clinicaltrials.gov 2010b, 2014b; EU Clinical Trials Register 2010; Pharmnet.Bund 2010a, WHO ICTRP 2012a, 2012b) | (Häring et al. 2013) |
| 1245.33 | (Boehringer Ingelheim 2013a) | (Clinicaltrials.gov 2012a; EU Clinical Trials Register 2009)<br>(WHO ICTRP 2013a) | (Rosenstock et al. 2013) |
| 1245.49 | (Boehringer Ingelheim 2013b) | (Clinicaltrials.gov 2014c; EU Clinical Trials Register 2011; Pharmnet.Bund 2010b; WHO ICTRP 2013b) | (Rosenstock et al. 2014) |

## 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AbZ-Pharma 2013. *Fachinformation Glimepirid® AbZ 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten*: *Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

2. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014. *Fachinformation Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg/5 mg Filmtabletten*: *April 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

3. Boehringer Ingelheim 2012. *Studienbericht Studie 1245.23* Document number: U12-1518-01. *Data on file*.

4. Boehringer Ingelheim 2013a. *Studienbericht Studie 1245.33* Document number: U12-3817-01. *Data on file*.

5. Boehringer Ingelheim 2013b. *Studienbericht Studie 1245.49* Document number: U13-2122-01. *Data on file*.

6. Boehringer Ingelheim 2014. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Jardiance®*: *Juni 2014*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf, abgerufen am: 28.06.2014.

7. Bramlage P., Binz C., Gitt A. K. et al. 2010. *Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis)*: *study protocol and patient characteristics at baseline.* Cardiovascular Diabetology 9 (53), S. 1–14.

8. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung*: *Version 3*. Verfügbar unter: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf, abgerufen am: 02.07.2014.

9. Calle E. E., Thun M. J., Petrelli J. M., Rodriguez T. C. und Heath C. W., JR 1999. *Body-Mass Index And Mortality In A Prospective cohort Of U.S. Adults.* The New England Journal of Medicine 341 (15), S. 1097–1105.

10. Clinicaltrials.gov 2009. *Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients (TARGET)*: *LANTU_L_01051; NCT00347100*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00347100, abgerufen am: 17.07.2014.

11. Clinicaltrials.gov 2010a. *Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients*: *SAN-FORST-001; NCT01206712*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01206712, abgerufen am: 17.07.2014.

12. Clinicaltrials.gov 2010b. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea*: *99050; NCT01257334*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01257334?term=99050&rank=1, abgerufen am: 21.07.2014.

13. Clinicaltrials.gov 2012a. *Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes - Full Text View - ClinicalTrials.gov*: *1245.33; NCT01011868*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01011868?term=1245.33&rank=1, abgerufen am: 09.07.2014.

14. Clinicaltrials.gov 2012b. *Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study)*: *LANTU_L_02193; NCT00562172*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00562172, abgerufen am: 17.07.2014.

15. Clinicaltrials.gov 2013. *The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy (DUAL™IV)*: *NN9068-3951; NCT01618162*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01618162, abgerufen am: 17.07.2014.

16. Clinicaltrials.gov 2014a. *BI 10773 Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*: *1245.25; NCT01131676*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676?term=1245.25&rank=1, abgerufen am: 21.07.2014.

17. Clinicaltrials.gov 2014b. *Efficacy and Safety Study With Empagliflozin (BI 10773) vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonylurea Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*: *1245.23; NCT01159600*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01159600?term=1245.23&rank=1, abgerufen am: 21.07.2014.

18. Clinicaltrials.gov 2014c. *Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - Full Text View - ClinicalTrials.gov*: *1245.49; NCT01306214*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01306214?term=1245.49&rank=1, abgerufen am: 17.07.2014.

19. DeFronzo R. A. 2010. *Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis*: *the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009.* Diabetologia 53 (7), S. 1270–1287.

20. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2012. *Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft zu Leitsubstanzquoten für die Verordnung von Antidiabetika*. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2012_03_30_DDG-StellungnahmeLeitsubstanzen_f.pdf, abgerufen am: 10.06.2014.

21. Deutsche Hochdruckliga 2011. *Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie*: *Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention*. Verfügbar unter: http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

22. Duvnjak L., Bulum T. und Metelko Z. 2008. *Hypertension and the metabolic syndrome.* Diabetologia Croatica 2008 (37-4), S. 83–89.

23. EU Clinical Trials Register 2009. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control*: *1245.33; 2009-013668-38.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013668-38, abgerufen am: 10.07.2014.

24. EU Clinical Trials Register 2010. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016258-41, abgerufen am: 10.07.2014.

25. EU Clinical Trials Register 2011. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulin regimen alone or with metformin*: *1245.49; 2010-019968-37*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019968-37/DE, abgerufen am: 10.07.2013.

26. European Medicines Agency 2012. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf, abgerufen am: 21.05.2014.

27. European Society of Hypertension und European Society of Cardiology 2013. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* European Heart Journal 34 (28), S. 1–72.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV* Beratungsanforderung 2013-B-014 Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Data on file*.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)*: *Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/, abgerufen am: 05.06.2014.

31. Hagen B., Altenhofen L., Groos S., Kretschmann J. und Weber A. 2011. *Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein.* Echo VERLAGSGRUPPE GmbH, Köln, S. 37-57.

32. Häring H.-U., Merker L., Seewaldt-Becker E. et al. 2013. *Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes: a 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* Diabetes Care 36 (11), S. 3396–3404.

33. Hu F. B., Willett W. C., Li T., Stampfer M. J., Colditz G. A. und Manson J. E. 2004. *Adiposity as Compared with Physical Activity in Predicting Mortality among Women.* The New England Journal of Medicine 351 (26), S. 2694–2703.

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007. *Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008. *Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009a. *A05-03-Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, abgerufen am: 21.05.2014.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009b. *Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011. *Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2*: *Abschlussbericht*. *Auftrag V09-04 Version 1.0 Stand: 07.11.2011*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013a. *A05-10 - Rapid report: Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Diabetikern*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-10_Kurzfassung_RR_Version_1-1_Blutdrucksenkung_in_den_unteren_normotonen_Bereich_bei_Diabetikern.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b. *Allgemeine Methoden*: *Version 4.1 vom 28.11.2013*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013c. *Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.google.co.uk/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0CEwQFjAD&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2FA12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf&ei=VBR-U7WcPOyX0AWN5YCAAg&usg=AFQjCNEAQWDC36xseMnb41ySovOEKhs-jQ&sig2=C18Rvxbz7kDOQjCa_qMPkA&bvm=bv.67229260,d.d2k, abgerufen am: 05.06.2014.

42. Marx N. 2003. *Kardiovaskuläres Risiko bei Insulinresistenz*: *Was leisten Glitazone?* Cardiovascular Diabetology 3 (6), S. 40–44.

43. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2009a. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*: *Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.* Diabetologie und Stoffwechsel 2009 (4), S. 32–64.

44. Matthaei S., Gallwitz B., Joost H. G., Kloos C., Schernthaner G. und Thienel F. 2009b. *Diabetes mellitus Typ2 –Therapie mit oralen Antidiabetika.* Diabetologie 4 (2), S. R17-R32.

45. Merck 2010. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten*: *Oktober 2010*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

46. Merck Sharp und Dohme 2013. *Fachinformation Januvia® 25/50/100mg Filmtabletten*: *Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

47. Merker L., Gallwitz B., Schoene K. und Waldeck B. 2011. *Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ 2 Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland*: *Erste Ergebnisse der PräDiaNe-Studie.* Diabetologie und Stoffwechsel 2011 (6), S. P284.

48. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration*: *updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* British Medical Journal 2010 (340), S. c869.

49. Novo Nordisk 2012. *Fachinformation Actraphane®*: *November 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

50. Ott P., Benke I., Stelzer J., Koehler C. und Hanefeld M. 2009. *„Diabetes in Germany“ (DIG)-Studie Prospektive 4-Jahres-Studie zur Therapiequalität bei Typ-2-Diabetes in der Praxisfor type 2 diabetes in daily practice.* Deutsche medizinische Wochenzeitschrift 134 (7), S. 291–297.

51. Pharmnet.Bund 2010a. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41*. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 05.06.2014.

52. Pharmnet.Bund 2010b. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mgadministered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulinregimen alone or with metformin.*: *1245.49; 2010-019968-37*. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 10.07.2014.

53. PMV Forschungsgruppe 2013. *Diabetes mellitus: Versorgungsepidemiologie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/ KV Hessen. Modul 1: Medikamentöse Behandlung und Morbiditätsentwicklung inzidenter Diabetiker in einer Längsschnittsbeobachtung von sieben Jahren. Data on file*.

54. Rosenstock J., Jelaska A., Frappin G. et al. 2014. *Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes.* Diabetes Care DC_133055 (14. Juni), S. [Epub ahead of print].

55. Rosenstock J., Jelaska A., Wang F. et al. 2013. *Empagliflozin as Add On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM).* Canadian Journal of Diabetes 37 (Suppl 4), S. 32.

56. Russell-Jones D. und Khan R. 2007. *Insulin-associated weight gain in diabetes-causes, effects and coping strategies.* Diabetes, Obesity and Metabolism 9 (6), S. 799–812.

57. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement*: *Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials.* Annals of Internal Medicine 152 (11), S. 726–732.

58. STADApharm 2010. *Fachinformation Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten*: *März 2010*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

59. UCB Pharma 2013. *Fachinformation Vildagliptin Jalra® 50 mg Tabletten*: *Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.05.2014.

60. UK Prospective Diabetes Study Group 1998. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).* Lancet 352 (9131), S. 854–865.

61. WHO ICTRP 2012a. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41-DE*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016258-41-DE, abgerufen am: 21.07.2014.

62. WHO ICTRP 2012b. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea*: *99050; NCT01257334*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01257334, abgerufen am: 09.07.2014.

63. WHO ICTRP 2013a. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control*: *1245.33; 2009-013668-38.* Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013668-38-IE, abgerufen am: 09.07.2014.

64. WHO ICTRP 2013b. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulin regimen alone or with metformin*: *1245.49; 2010-019968-37.* Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019968-37-FI, abgerufen am: 17.07.2014.

65. Wilson P. W. F., D'Agostino R. B., Sullivan L., Parise H. und Kannel W. B. 2002. *Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk*: *the Framingham Experience.* Archives of Internal Medicine 162 (16), S. 1867–1872.

66. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.

67. Yan L. L., Daviglus M. L., Liu K. et al. 2006. *Midlife Body Mass Index and Hospitalization and Mortality in Older Age.* Journal of the American Medical Association 295 (2), S. 190–198.

## Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):*

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 08.12.2010 |
| **Zeitsegment** | 1980 to 2010 week 50 |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

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

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

Tabelle 4-73: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 08.07.2014 |
| **Zeitsegment** | 1988 bis 2014 Woche 27 |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp diabetes mellitus/ | 513360 |
| 2 | exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 138752 |
| 3 | (T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af. | 685048 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 687806 |
| 5 | exp Empagliflozin/ | 189 |
| 6 | Empagliflozin.af. | 191 |
| 7 | (BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af. | 72 |
| 8 | 864070-44-0.rn. | 140 |
| 9 | 5 or 6 or 7 or 8 | 221 |
| 10 | random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. | 1004399 |
| 11 | 4 and 9 and 10 | 117 |

Tabelle 4-74: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present) |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 08.07.2014 |
| **Zeitsegment** | 1946 bis Datum der Suche |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp diabetes mellitus/ | 317324 |
| 2 | exp Diabetes mellitus, Type 2/ | 86466 |
| 3 | (T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af. | 536474 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 537701 |
| 5 | Empagliflozin.af. | 63 |
| 6 | (BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af. | 3 |
| 7 | 864070-44-0.rn. | 0 |
| 8 | 5 or 6 or 7 | 65 |
| 9 | randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp. | 622539 |
| 10 | 4 and 8 and 9 | 25 |

Tabelle 4-75: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Controlled Trials | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 08.07.2014 | |
| **Zeitsegment** | 1950 bis Mai 2014 | |
| **Suchfilter** | keinen Suchfilter verwendet | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp diabetes mellitus/ | 14070 |
| 2 | exp Diabetes mellitus, Type 2/ | 7754 |
| 3 | (T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af. | 38978 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 39239 |
| 5 | Empagliflozin.af. | 20 |
| 6 | (BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af. | 2 |
| 7 | 5 or 6 | 21 |
| 8 | 4 and 7 | 15 |

Tabelle 4-76: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Systematic Reviews | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 08.07.2014 | |
| **Zeitsegment** | 2005 bis Mai 2014 | |
| **Suchfilter** | keinen Suchfilter verwendet | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | (T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af. | 4106 |
| 2 | Empagliflozin.af. | 0 |
| 3 | 1 and 2 | 0 |

## Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-77: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EMBASE

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 10.07.2014 | |
| **Zeitsegment** | 1988 bis 2014 Woche 27 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp diabetes mellitus/ | 513360 |
| 2 | exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 138752 |
| 3 | (T2D or T2DM or NIDDM or (diabet* or dm).af. | 685048 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 687806 |
| 5 | exp human insulin/ | 3789 |
| 6 | exp isophane insulin/ | 5457 |
| 7 | (huma?n or regular or basal) adj6 insulin*).ab,ti,ot. | 20069 |
| 8 | (humulin or huminsulin or actraphan? or actrapid? or Berlinsulin or insuman or insulin b?braun or protophan?).af. | 3431 |
| 9 | (nph or neutral protamin* hagedorn or isophan* or zinc? or globin? Or protamin*zin?) adj6 insulin*).ab,ti,ot. | 2239 |
| 10 | (11061-68-0).rn. | 3315 |
| 11 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 | 27355 |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 10.07.2014 |
| **Zeitsegment** | 1988 bis 2014 Woche 27 |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 12 | exp insulin derivative/ | 203192 |
| 13 | (insulin$ adj6 (analog$ or derivat$).ti,ab,ot. | 4529 |
| 14 | (Aspart? or Novomix? or novorapid? or l?spro? or humalog? or liprolog? or glargin? or lantus? or detemir? or levemir? or glul?sin? or apidra? Or degludec? Or Tresiba).af. | 10187 |
| 15 | (Asp$B28 or B28Asp$ or (asp$ adj1 B28).ti,ab,ot. | 37 |
| 16 | (Lys$B28 or B28Lys$ or (lys$ adj1 B28).ti,ab,ot. | 67 |
| 17 | (Pro$B29 or B29Pro$ or (pro$ adj1 B29).ti,ab,ot. | 95 |
| 18 | (Glu$B29 or B29Glu$ or (glu$ adj1 B29).ti,ab,ot. | 8 |
| 19 | (Lys$B3 or B3Lys$ or (lys$ adj1 B3).ti,ab,ot. | 16 |
| 20 | (Ala$B30 or B30Ala$ or (ala$ adj1 B30).ti,ab,ot. | 4 |
| 21 | (NN-304 or NN304).af. | 47 |
| 22 | (Arg$B31 or B31Arg$ or (arg$ adj1 B31).ti,ab,ot. | 28 |
| 23 | (Arg$B32 or B32Arg$ or (arg$ adj1 B32).ti,ab,ot. | 32 |
| 24 | (169148-63-4 or 201305-44-4 or 270588-25-5 or 160337-95-1 or 133107-64-9 or 116094-23-6 or 0207748-29-6 or 844439-96-9).rn. | 8061 |
| 25 | 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 | 203955 |
| 26 | exp metformin/ | 33208 |
| 27 | metformin*.af. | 34441 |
| 28 | (657-24-9 or 1115-70-4).rn. | 29098 |
| 29 | 26 or 27 or 28 | 34441 |
| 30 | random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. | 1004399 |
| 31 | 4 and 11 and 29 and 30 | 686 |
| 32 | 4 and 25 and 29 and 30 | 3908 |
| 33 | 31 or 32 | 3918 |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 10.07.2014 |
| **Zeitsegment** | 1988 bis 2014 Woche 27 |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 34 | (addresses or bibliografy or biografy or case reports or clinical conference or comment or conference abstract or conference paper or congresses or consensus development conference nih or consensus development conference or dictionary or directory or editorial or festschrift or historical article or interview or lectures or legal cases or legislation or letter or newspaper article or patient education handout or note or periodical index or review of reported cases or technical report).pt. | 3925799 |
| 35 | 33 not 34 | 3208 |
| 36 | exp animal/ | 14846465 |
| 37 | animal experiment.sh. | 1274671 |
| 38 | 36 or 37 | 14900145 |
| 39 | exp human/ | 12088730 |
| 40 | 38 not 39 | 2811415 |
| 41 | 35 not 40 | 3173 |

Tabelle 4-78: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present) |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 10.07.2014 |
| **Zeitsegment** | 1946 bis Datum der Suche |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp diabetes mellitus/ | 317401 |
| 2 | exp Diabetes mellitus, Type 2/ | 86498 |
| 3 | (T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af. | 536543 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 537770 |
| 5 | exp insulin, regular, human/ | 66 |
| 6 | exp insulin, isophane/ | 804 |
| 7 | (huma?n or regular or basal) adj6 insulin*).ab,ti,ot. | 20029 |
| 8 | (humulin or huminsulin or actraphan? or actrapid? or Berlinsulin or insuman or insulin b?braun or protophan?).af. | 325 |
| 9 | (nph or neutral protamin* hagedorn or isophan* or zinc? or globin? Or protamin*zin?) adj6 insulin*).ab,ti,ot. | 2231 |
| 10 | (11061-68-0).rn. | 0 |
| 11 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 | 21768 |
| 12 | exp insulins/ | 162868 |
| 13 | (insulin$ adj6 (analog$ or derivat$).ti,ab,ot. | 3801 |
| 14 | (Aspart? or Novomix? or novorapid? or lispro? or humalog? or liprolog? or glargin? or lantus? or detemir? or levemir? or glul?sin? or apidra? Or degludec? Or Tresiba).af. | 3291 |
| 15 | (Asp$B28 or B28Asp$ or (asp$ adj1 B28).ti,ab,ot. | 32 |
| 16 | (Lys$B28 or B28Lys$ or (lys$ adj1 B28).ti,ab,ot. | 43 |
| 17 | (Pro$B29 or B29Pro$ or (pro$ adj1 B29).ti,ab,ot. | 71 |
| 18 | (Glu$B29 or B29Glu$ or (glu$ adj1 B29).ti,ab,ot. | 7 |
| 19 | (Lys$B3 or B3Lys$ or (lys$ adj1 B3).ti,ab,ot. | 16 |
| 20 | (Ala$B30 or B30Ala$ or (ala$ adj1 B30).ti,ab,ot. | 16 |
| 21 | (NN-304 or NN304).af. | 14 |
| 22 | (Arg$B31 or B31Arg$ or (arg$ adj1 B31).ti,ab,ot. | 31 |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present) |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 10.07.2014 |
| **Zeitsegment** | 1946 bis Datum der Suche |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 23 | (Arg$B32 or B32Arg$ or (arg$ adj1 B32).ti,ab,ot. | 31 |
| 24 | (169148-63-4 or 201305-44-4 or 270588-25-5 or 160337-95-1 or 133107-64-9 or 116094-23-6 or 0207748-29-6 or 844439-96-9).rn. | 0 |
| 25 | 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 | 164136 |
| 26 | exp metformin/ | 7228 |
| 27 | metformin*.af. | 10957 |
| 28 | (657-24-9 or 1115-70-4).rn. | 0 |
| 29 | 26 or 27 or 28 | 10957 |
| 30 | randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp. | 622547 |
| 31 | 4 and 11 and 29 and 30 | 177 |
| 32 | 4 and 25 and 29 and 30 | 654 |
| 33 | 31 or 32 | 680 |
| 34 | (addresses or bibliografy or biografy or case reports or clinical conference or comment or conference abstract or conference paper or congresses or consensus development conference nih or consensus development conference or dictionary or directory or editorial or festschrift or historical article or interview or lectures or legal cases or legislation or letter or newspaper article or patient education handout or note or periodical index or review of reported cases or technical report).pt. | 3331877 |
| 35 | 33 not 34 | 662 |
| 36 | exp animals/ | 17537106 |
| 37 | exp humans/ | 13566500 |
| 38 | 36 not 37 | 3970606 |
| 39 | 35 not 38 | 658 |

Tabelle 4-79: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Controlled Trials | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 10.07.2014 | |
| **Zeitsegment** | 1950 bis Juni 2014 | |
| **Suchfilter** | keinen Suchfilter verwendet | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp diabetes mellitus/ | 14079 |
| 2 | exp Diabetes mellitus, Type 2/ | 7760 |
| 3 | (T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af. | 39514 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 39545 |
| 5 | exp insulin, regular, human/ | 10 |
| 6 | exp insulin, isophane/ | 256 |
| 7 | (huma?n or regular or basal) adj6 insulin*).ab,ti,ot. | 2015 |
| 8 | (humulin or huminsulin or actraphan? or actrapid? or Berlinsulin or insuman or insulin b?braun or protophan?).af. | 97 |
| 9 | (nph or neutral protamin* hagedorn or isophan* or zinc? or globin? Or protamin*zin?) adj6 insulin*).ab,ti,ot. | 462 |
| 10 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 2225 |
| 11 | exp insulins/ | 8522 |
| 12 | (insulin$ adj6 (analog$ or derivat$).ti,ab,ot. | 440 |
| 13 | (Aspart? or Novomix? or novorapid? or lispro? or humalog? or liprolog? or glargin? or lantus? or detemir? or levemir? or glul?sin? or apidra? Or degludec? Or Tresiba).af. | 984 |
| 14 | (Asp$B28 or B28Asp$ or (asp$ adj1 B28).ti,ab,ot. | 8 |
| 15 | (Lys$B28 or B28Lys$ or (lys$ adj1 B28).ti,ab,ot. | 15 |
| 16 | (Pro$B29 or B29Pro$ or (pro$ adj1 B29).ti,ab,ot. | 14 |
| 17 | (Glu$B29 or B29Glu$ or (glu$ adj1 B29).ti,ab,ot. | 0 |
| 18 | (Lys$B3 or B3Lys$ or (lys$ adj1 B3).ti,ab,ot. | 0 |
| 19 | (Ala$B30 or B30Ala$ or (ala$ adj1 B30).ti,ab,ot. | 0 |
| 20 | (NN-304 or NN304).af. | 4 |
| 21 | (Arg$B31 or B31Arg$ or (arg$ adj1 B31).ti,ab,ot. | 3 |
| 22 | (Arg$B32 or B32Arg$ or (arg$ adj1 B32).ti,ab,ot. | 3 |
| 23 | 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 | 8827 |
| 24 | exp metformin/ | 1404 |

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Controlled Trials | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 10.07.2014 | |
| **Zeitsegment** | 1950 bis Juni 2014 | |
| **Suchfilter** | keinen Suchfilter verwendet | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 25 | metformin*.af. | 2411 |
| 26 | 23 or 24 | 2411 |
| 27 | 4 and 10 and 26 | 179 |
| 28 | 4 and 23 and 26 | 547 |
| 29 | 27 or 28 | 578 |

Tabelle 4-80: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Systematic Reviews |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 10.07.2014 |
| **Zeitsegment** | 2005 bis Mai 2014 |
| **Suchfilter** | keinen Suchfilter verwendet |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | (T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or sdm).af. | 4056 |
| 2 | (huma?n or regular or basal) adj6 insulin*).ab,ti,ot. | 6 |
| 3 | (humulin or huminsulin or actraphan? or actrapid? or Berlinsulin or insuman or insulin b?braun or protophan?).af. | 4 |
| 4 | (nph or neutral protamin* hagedorn or isophan* or zinc? or globin? Or protamin*zin?) adj6 insulin*).ab,ti,ot. | 5 |
| 5 | 2 or 3 or 4 | 13 |
| 6 | (insulin$ adj6 (analog$ or derivat$).ti,ab,ot. | 5 |
| 7 | (Aspart? or Novomix? or novorapid? or lispro? or humalog? or liprolog? or glargin? or lantus? or detemir? or levemir? or glul?sin? or apidra? Or degludec? Or Tresiba).af. | 28 |
| 8 | (Asp$B28 or B28Asp$ or (asp$ adj1 B28).ti,ab,ot. | 0 |
| 9 | (Lys$B28 or B28Lys$ or (lys$ adj1 B28).ti,ab,ot. | 0 |
| 10 | (Pro$B29 or B29Pro$ or (pro$ adj1 B29).ti,ab,ot. | 0 |
| 11 | (Glu$B29 or B29Glu$ or (glu$ adj1 B29).ti,ab,ot. | 0 |
| 12 | (Lys$B3 or B3Lys$ or (lys$ adj1 B3).ti,ab,ot. | 0 |
| 13 | (Ala$B30 or B30Ala$ or (ala$ adj1 B30).ti,ab,ot. | 0 |
| 14 | (NN-304 or NN304).af. | 0 |
| 15 | (Arg$B31 or B31Arg$ or (arg$ adj1 B31).ti,ab,ot. | 0 |
| 16 | (Arg$B32 or B32Arg$ or (arg$ adj1 B32).ti,ab,ot. | 0 |
| 17 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 | 28 |
| 18 | metformin*.af. | 127 |
| 19 | 1 and 5 and 18 | 7 |
| 20 | 1 and 17 and 18 | 17 |
| 21 | 19 or 20 | 17 |

## Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

## Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

## Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B.* ClinicalTrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.*ClinicalTrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:*

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | ClinicalTrials.gov |
| **Internetadresse** | http://www.ClinicalTrials.gov |
| **Datum der Suche** | 08.12.2010 |
| **Suchstrategie** | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| **Treffer** | 23 |

## Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-81: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in ClinicalTrials.gov

| | |
|---|---|
| **Datenbank** | ClinicalTrials.gov |
| **Homepage** | www.ClinicalTrials.gov |
| **Suchstrategie** | Diabetes [Conditions] AND Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773 OR 864070-44-0 [Interventions] |
| **Filter** | Phase II, III, IV |
| **Recherche vom** | 08.07.2014 |
| **Treffer** | 29 |

Tabelle 4-82: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in EU Clinical Trials Register

| | |
|---|---|
| **Datenbank** | EU Clinical Trials Register |
| **Homepage** | www.clinicaltrialsregister.eu |
| **Suchstrategie** | ("Empagliflozin" OR "BI 10773" OR "BI10773" OR "BI-10773" OR "864070-44-0") AND Diabetes |
| **Filter** | Phase II, III, IV |
| **Recherche vom** | 08.07.2014 |
| **Treffer** | 21 |

Tabelle 4-83: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in PharmNet.Bund

| | |
|---|---|
| **Datenbank** | PharmNet.Bund |
| **Homepage** | www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| **Suchstrategie** | Diabetes [Medical Condition] AND ?Empagliflozin? [Active substance]<br>Diabetes [Medical Condition] AND ?BI 10773? [Active substance]<br>Diabetes [Medical Condition] AND ?BI10773? [Active substance]<br>Diabetes [Medical Condition] AND ?BI-10773? [Active substance] |
| **Filter** | Phase II, III, IV |
| **Recherche vom** | 08.07.2014 |
| **Treffer** | 4 |

Tabelle 4-84: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in WHO ICTRP

| | |
|---|---|
| **Datenbank** | WHO ICTRP |
| **Homepage** | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Suchstrategie** | Diabetes [Condition] AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773) [Intervention] |
| **Filter** | ALL [Recruitment status] |
| **Recherche vom** | 08.07.2014 |
| **Treffer** | 38 |

## Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-85: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov

| | |
|---|---|
| **Datenbank** | ClinicalTrials.gov |
| **Homepage** | www.ClinicalTrials.gov |
| **Suchstrategie** | Diabetes [Conditions] AND insulin AND metformin [Interventions] |
| **Filter** | Phase II, III, IV |
| **Recherche vom** | 19.05.2014 |
| **Treffer** | 220 |

Tabelle 4-86: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP

| | |
|---|---|
| **Datenbank** | WHO ICTRP |
| **Homepage** | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Suchstrategie** | Diabetes [Condition] AND insulin AND metformin [Intervention] |
| **Filter** | ALL [Recruitment status] |
| **Recherche vom** | 19.05.2014 |
| **Treffer** | 129 |

Tabelle 4-87: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU Clinical Trials Register

| | |
|---|---|
| **Datenbank** | EU Clinical Trials Register |
| **Homepage** | www.clinicaltrialsregister.eu |
| **Suchstrategie** | Diabetes AND insulin AND metformin |
| **Filter** | Phase II, III, IV |
| **Recherche vom** | 19.05.2014 |
| **Treffer** | 443 |

Tabelle 4-88: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund

| | |
|---|---|
| **Datenbank** | PharmNet.Bund |
| **Homepage** | www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| **Suchstrategie** | ?insulin? [Textfelder] UND metformin? [Textfelder]<br>?insulin? [Title] UND metformin? [Title]<br>?insulin? [active substance] UND metformin? [active substance]<br>?insulin? [product name/code] UND metformin? [product name/code] |
| **Filter** | Phase II, III, IV |
| **Recherche vom** | 19.05.2014 |
| **Treffer** | 216 |

### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

### Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Es wurden drei Dokumente im Volltext gesichtet, und als relevant befunden. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

1. Abraira C., Duckworth W., McCarren M., Emanuele N., Arca D., Reda D. et al. 2003. *Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial.* Journal of diabetes and its complications 17 (6), S. 314–322.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

2. Anonymous. 2008. *Demystifying Type 2 Diabetes Management.* US Pharmacist, S. 1–12.

   Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

3. Bailey C. J. 2012. *Diabetes: insulin plus metformin for T2DM--are there benefits?* Nature Reviews 8 (8), S. 449–450.

   Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

4. Bloomgarden Z. T. 2008. *Approaches to treatment of type 2 diabetes.* Diabetes care 31 (8), S. 1697–1703.

   Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

5. Coca S. G., Ismail-Beigi F., Haq N., Krumholz H. M. und Parikh C. R. 2012. *Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes.* Archives of Internal Medicine 172 (10), S. 761–769.

   Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

6. DeFronzo R. A., Stonehouse A. H., Han J. und Wintle M. E. 2010. *Relationship of baseline-HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials.* Diabetic Medicine 27 (3), S. 309–317.

   Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

7. Eskesen S., Kelsberg G., Hitchcock K. und Lo V. 2006. *Clinical inquiries. What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes?* The Journal of Family Practice 55 (11), S. 1001–1003.

   Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

8. Esposito K., Chiodini P., Bellastella G., Maiorino M. I. und Giugliano D. 2012. *Proportion of patients at HbA1c target* . Diabetes, Obesity & Metabolism 14 (3), S. 228–233.

   Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

9. Fenske W. K., Pournaras D. J., Aasheim E. T., Miras A. D., Scopinaro N., Scholtz S. et al. 2012. *Can a protocol for glycaemic control improve type 2 diabetes outcomes after gastric bypass?* Obesity Surgery 22 (1), S. 90–96.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

10. Garber A. J. 2003. *Benefits of combination therapy of insulin and oral hypoglycemic agents.* Archives of internal medicine 163 (15), S. 1781–1782.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

11. Gerstein H. C., Yale J.-F., Harris S. B., Issa M., Stewart J. A. und Dempsey E. 2006. *A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study.* Diabetic Medicine 23 (7), S. 736–742.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

12. Goudswaard A. N., Furlong N. J., Rutten G. E. H. M., Stolk R. P. und Valk G. D. 2009. *Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus.* The Cochrane Database of Systematic Reviews (1), S. 1–54.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

13. Gram J., Henriksen J. E., Grodum E., Juhl H., Hansen T. B., Christiansen C. et al. 2011. *Pharmacological treatment of the pathogenetic defects in type 2 diabetes: the randomized multicenter South Danish Diabetes Study.* Diabetes Care 34 (1), S. 27–33.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

14. Gross J. L., Kramer C. K., Leitao C. B., Hawkins N., Viana L. V., Schaan B. D. et al. 2011. *Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis.* Annals of Internal Medicine 154 (10), S. 672–679.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

15. Hanefeld M., Koehler C., Hoffmann C., Wilhelm K., Kamke W. und Gerstein H. 2010. *Effect of targeting normal fasting glucose levels with basal insulin glargine on glycaemic variability and risk of hypoglycaemia: a randomized, controlled study in patients with early Type 2 diabetes.* Diabetic 27 (2), S. 175–180.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

16. Heine R., Scheen A., van Gaal L., Schmitt H. und van der Wal P. 1995. *Efficacy of bedtime NPH insulin alone, as compared to combination with metformin and/or glipizide in NIDDM patients with secondary failure on oral hypoglycaemic agents.* Neth J Med 47, S. A59-A60.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

17. Heller S. R. 2009. *A summary of the ADVANCE Trial.* Diabetes Care 32 Suppl 2, S. S357-61.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

18. Hemmingsen B., Christensen L. L., Wetterslev J., Vaag A., Gluud C., Lund S. S. et al. 2012. *Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses.* BMJ (Clinical research ed 344 (e1771), S. 1–19.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

19. Hemmingsen B., Lund S. S., Gluud C., Vaag A., Almdal T., Hemmingsen C. et al. 2012. *Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus (Review).* The Cochrane database of systematic reviews (2).

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

20. Hirsch I. B. 1999. *Metformin added to insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetes.* Diabetes care 22 (5), S. 854.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

21. Hirst J. A., Farmer A. J., Ali R., Roberts N. W. und Stevens R. J. 2012. *Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control.* Diabetes care 35 (2), S. 446–454.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

22. Karagiannis T., Paschos P., Paletas K., Matthews D. R. und Tsapas A. 2012. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis.* BMJ (Clinical research ed 344, S. e1369.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

23. Kelley D. E. 2002. *Approaches to preventing mealtime hyperglycaemic excursions.* Diabetes, obesity & metabolism 4 (1), S. 11–18.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

24. Kelly T. N., Bazzano L. A., Fonseca V. A., Thethi T. K., Reynolds K. und He J. 2009. *Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes.* Annals of internal medicine 151 (6), S. 394–403.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

25. Kokic S., Bukovic D., Radman M., Capkun V., Gabric N., Lesko V. et al. 2003. *Lispro insulin and metformin versus other combination in the diabetes mellitus type 2 management after secondary oral antidiabetic drug failure.* Collegium antropologicum 27 (1), S. 181–187.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

26. Labrousse-Lhermine F., Cazals L., Ruidavets J.-B. und Hanaire H. 2007. *Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes.* Diabetes & metabolism 33 (4), S. 253–260.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

27. Lerch C. und Richter B. 2010. *Combination therapy with insulin and oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review.* ZFA 86 (1), S. 6–13.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

28. Leslie W. S., Hankey C. R. und Lean M. E. J. 2007. *Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review.* QJM 100 (7), S. 395–404.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

29. Liebson P. R. 2008. *Diabetes Control and Cardiovascular Risk: ACCORD, ADVANCE, AVOID, and SANDS.* Preventive cardiology 11 (4), S. 230–236.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

30. Liu S.-C., Tu Y.-K., Chien M.-N. und Chien K.-L. 2012. *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, obesity & metabolism 14 (9), S. 810–820.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

31. Lopez-Alvarenga J. C., Aguilar-Salinas C. A., Velasco-Perez M. L., Arita-Melzer O., Guillen L. E., Wong B. et al. 1999. *Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus.* Diabetes, obesity & metabolism 1 (1), S. 29–35.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

32. Lundby Christensen L., Almdal T., Boesgaard T., Breum L., Dunn E., Gade-Rasmussen B. et al. 2009. *Study rationale and design of the CIMT trial: the Copenhagen Insulin and Metformin Therapy trial.* Diabetes, obesity & metabolism 11 (4), S. 315–322.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

33. Marso S. P., Kennedy K. F., House J. A. und McGuire D. K. 2010. *The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.* Diabetes & vascular disease research 7 (2), S. 119–130.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

34. Matthaei S., Gallwitz B., Joost H., Kloos C., Schernthaner G. und Thienel F. 2009. *Diabetes mellitus type 2 - Therapy with antidiabetic drugs.* Diabetologie 4 (2), S. R17-R32.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

35. McIntosh B., Cameron C., Singh S. R., Yu C., Dolovich L. und Houlden R. 2012. *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 medicine 6 (2), S. e62-74.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

36. Menzel R., Kerner W., Meincke G. und Schmohl M. 2002. *Type 2 diabetes: Insulin therapy combined with metformin in comparison to insulin monotherapy: Analysis of clinical studies.* Diabetes und Stoffwechsel 11, S. 167–174.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

37. Monami M., Lamanna C., Marchionni N. und Mannucci E. 2008. *Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis.* Diabetes research and clinical practice 79 (2), S. 196–203.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

38. Neil A. 2003. *Diabetes and cardiovascular disease.* Diabetes, obesity & metabolism 5 (Suppl 1), S. S11-8.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

39. O'Keefe J. H., Abuannadi M., Lavie C. J. und Bell D. S. H. 2011. *Strategies for optimizing glycemic control and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus.* Mayo Clinic proceedings 86 (2), S. 128–138.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

40. Papa G., Fedele V., Chiavetta A., Lorenti I., Leotta C., Luca S. et al. 2008. *Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs.* Acta diabetologica 45 (1), S. 53–59.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

41. Pencek R., Brunell S. C., Li Y., Hoogwerf B. J. und Malone J. 2012. *Use of concomitant glucose-lowering therapies and associated treatment results observed in clinical trials of twice-daily exenatide.* Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 18 (2), S. 227–237.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

42. Plank J. und Bock G.-M. 2003. *Drug treatment of type 2 diabetes.* Wiener medizinische Wochenschrift (1946) 153 (21-22), S. 452–458.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

43. Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O., Sethi B. K., Lalic N., Antic S. et al. 2009. *Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial.* Diabetologia 52 (10), S. 2046–2055.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

44. Schäfers R. F. 2003. *Do effects on blood pressure contribute to improved clinical outcomes with metformin?* Diabetes & metabolism 29 (4 Pt 2), S. 6S62-70.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

45. Schwartz S., Sievers R., Strange P., Lyness W. H. und Hollander P. 2003. *Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after*

*failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis.* Diabetes care 26 (8), S. 2238–2243.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

46. Sherifali D., Nerenberg K., Pullenayegum E., Cheng J. E. und Gerstein H. C. 2010. *The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis.* Diabetes care 33 (8), S. 1859–1864.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

47. Singh S., Singh P. P., Singh A. G., Murad M. H., McWilliams R. R. und Chari S. T. 2013. *Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.* The American journal of gastroenterology 108 (4), S. 510-9; quiz 520.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

48. Singh S., Singh P. P., Singh A. G., Murad M. H. und Sanchez W. 2013. *Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis.* The American journal of gastroenterology 108 (6), S. 881-91; quiz 892.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

49. van Dieren S., Czernichow S., Chalmers J., Kengne A. P., Galan B. E. de, Poulter N. et al. 2012. *Weight changes and their predictors amongst 11 140 patients with type 2 diabetes in the ADVANCE trial.* Diabetes, obesity & metabolism 14 (5), S. 464–469.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

50. Wulffele M. G., Kooy A., Zeeuw D. de, Stehouwer C. D. A. und Gansevoort R. T. 2004. *The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review.* Journal of internal medicine 256 (1), S. 1–14.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

51. Yki-Järvinen H. 2000. *A simple therapeutic combination for type 2 diabetes.* Hospital practice (1995) 35 (7), S. 63-6, 72-4.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

52. Yki-Järvinen H. 2001. *Combination therapies with insulin in type 2 diabetes.* Diabetes care 24 (4), S. 758–767.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

53. Zoungas S., Chalmers J., Kengne A. P., Pillai A., Billot L., Galan B. de et al. 2010. *The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial.* Diabetes research and clinical practice 89 (2), S. 126–133.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 92 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studien 1245.23, 1245.33 und 1245.49 (Abschnitt 4.3.1.1.3) ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Studien 1245.23, 1245.33 und 1245.49 konnten in elf Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 81 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinicaltrials.gov 2013. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1245.31; NCT01289990. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

2. Clinicaltrials.gov 2014. *Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1245.35; NCT01947855. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947855, abgerufen am: 10.07.2014.

   Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

3. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1245.22; NCT01984606. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606, abgerufen am: 10.07.2014.

   Ausschlussgrund: Studie ist geplant.

4. Clinicaltrials.gov 2014. *A 16 Weeks Study on Efficacy and Safety of Two Doses of Empagliflozin (BI 10773) (Once Daily Versus Twice Daily) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Preexisting Metformin Therapy.* Sponsor ID: 1276.10; NCT01649297. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649297, abgerufen am: 10.07.2014.

   Ausschlussgrund: Duplikat.

5. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1245.28; NCT01167881. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167881, abgerufen am: 10.07.2014.

   Ausschlussgrund: Duplikat.

6. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Determine Acute (After First Dose) and Chronic (After 28 Days) Effects of Empagliflozin (BI 10773) on Pre and Postprandial Glucose Homeostasis in Patients With Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus and Healthy Subjects.* Sponsor ID: 1245.39; NCT01248364. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248364, abgerufen am: 10.07.2014.

   Ausschlussgrund: Duplikat.

7. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin add-on to Insulin in Type 1 Diabetes Mellitus Over 28 Days.* Sponsor ID: 1245.78; NCT01969747. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969747, abgerufen am: 10.07.2014.

   Ausschlussgrund: Duplikat.

8. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naÃ¯ve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: 1275.1; NCT01422876. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

9. Clinicaltrials.gov 2014. *12 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1245.48; NCT01370005. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370005, abgerufen am: 10.07.2014.

   Ausschlussgrund: Duplikat.

10. Clinicaltrials.gov 2014. *12 Weeks Treatement With 3 Different Doses of BI 10773 in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: 1245.9; NCT00789035. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789035, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

11. Clinicaltrials.gov 2014. *4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM).* Sponsor ID: 1245.15; NCT00885118. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885118, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

12. Clinicaltrials.gov 2014. *BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1245.10; NCT00749190. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

13. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment.* Sponsor ID: 1245.36; NCT01164501. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164501, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

14. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Type 2 Diabetes Patients on a Background of Pioglitazone Alone or With Metformin.* Sponsor ID: 1245.19; NCT01210001. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01210001, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

15. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID:

1245.20; NCT01177813. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

16. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1245.52; NCT01368081. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368081, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

17. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1245.38; NCT01193218. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193218, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

18. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension.* Sponsor ID: 1245.24; NCT00881530. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

19. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration.* Sponsor ID: 1245.46; NCT01392560. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392560, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

20. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls.* Sponsor ID: 1245.66; NCT01867307. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867307, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

21. Clinicaltrials.gov 2014. *BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients.* Sponsor ID: 1245.25; NCT01131676. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131676, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

22. Clinicaltrials.gov 2014. *Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Background Metformin in Patient With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1275.10; NCT01778049. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

23. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of the Combination of Empagliflozin and Linagliptin Compared to Linagliptin Alone Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1275.9; NCT01734785. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

24. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy Study of Empagliflozin and Metformin for 24 Weeks in Treatment Naive Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1276.1; NCT01719003. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719003, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

25. Clinicaltrials.gov 2014. *24 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Black/African American Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension.* Sponsor ID: 1245.29; NCT02182830. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02182830?cond=Diabetes&intr=Empagliflozin+OR+BI+10773+OR+BI10773+OR+BI-10773&phase=123&rank=24, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Studie ist geplant.

26. EU Clinical Trials Register 2008. *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind t…* Sponsor ID: 1245.10; NCT00749190. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2008-000641-54, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

27. EU Clinical Trials Register 2009. *A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: 1245.24; NCT00881530. Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2008-007938-21, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

28. EU Clinical Trials Register 2009. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, …* Sponsor ID: 1245.9; NCT00789035. Boehringer ingelheim Pharma GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2008-000640-14, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

29. EU Clinical Trials Register 2010. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mell…* Sponsor ID: 1245.19; NCT01210001. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016154-40, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

30. EU Clinical Trials Register 2010. *An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor …* Sponsor ID: 1245.39; NCT01248364. BOEHRINGER ING. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2010-018708-99, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

31. EU Clinical Trials Register 2010. *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 dia…* Sponsor ID: 1245.28; NCT01167881. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2009-016244-39, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

32. EU Clinical Trials Register 2010. *A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the…* Sponsor ID: 1245.36; NCT01164501. Boehringer Ingelheim bv (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2009-016179-31, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

33. EU Clinical Trials Register 2010. *A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in …* Sponsor ID: 1245.25; NCT01131676. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2009-016178-33, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

34. EU Clinical Trials Register 2010. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 d…* Sponsor ID: 1245.20; NCT01177813. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2009-016243-20, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

35. EU Clinical Trials Register 2011. *A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (…* Sponsor ID: 1245.31; NCT01289990. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2010-022718-17, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

36. EU Clinical Trials Register 2011. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients…* Sponsor ID: 1245.48; NCT01370005. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2011-000347-25, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

37. EU Clinical Trials Register 2011. *A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/BI 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/BI 10773 10 …* Sponsor ID: 1275.1; NCT01422876. Boehringer Ingelheim RCV GmBH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2011-000383-10, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

38. EU Clinical Trials Register 2012. *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual c…* Sponsor ID: 1276.1; NCT01719003. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2010-021375-92, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

39. EU Clinical Trials Register 2012. *A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 24 week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg and 25 mg compared to placebo, all administered as oral fixed …* Sponsor ID: 1275.9; NCT01734785. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2012-002270-31, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

40. EU Clinical Trials Register 2013. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combination with empaglifloz…* Sponsor ID: 1275.10; NCT01778049. Boehringer Ingelheim Lda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2012-002271-34, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

41. EU Clinical Trials Register 2013. *A 28-day randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10…* Sponsor ID: 1245.78; NCT01969747. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2011-004354-25, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

42. EU Clinical Trials Register 2013. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 w…* Sponsor ID: 1276.10; NCT01649297. Boehringer Ingelheim RCV GmBH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2012-000905-53, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

43. EU Clinical Trials Register 2014. *An open-label, randomised, multicentre, single-dose, parallel group trial to evaluate pharmacokinetics and pharmacodynamics of empagliflozin in children and adolescents from 10 to less than 18 yea…* Sponsor ID: 1245.87; NCT02121483. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2013-002304-14, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

44. PharmNet.Bund 2012. *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug naive pati.* Sponsor ID: 1276.1; NCT01719003. Boehringer

Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

45. PharmNet.Bund 2013. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluatethe efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo,administered as oral fixed dose combination with empagliflozin 10 mgor 25 mg for 24 weeks, in patients with type 2 diabe.* Sponsor ID: 1275.10; NCT01778049. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

46. PharmNet.Bund 2013. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of.* Sponsor ID: 1276.10; NCT01649297. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

47. PharmNet.Bund 2014. *A 28-day randomised, placebo-controlled, doubleblind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10 mg, and 25 mg empagliflozin as adjunctive to insulin in pa.* Sponsor ID: 1245.78; NCT01969747. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

48. WHO ICTRP 2012. *An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor BI 10773 (25 mg once daily) on pre and postprandial glucos.* Sponsor ID: 1245.39; NCT01248364. BOEHRINGER ING. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-018708-99-IT, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

49. WHO ICTRP 2012. *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in.* Sponsor ID: 1245.10; NCT00749190. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

50. WHO ICTRP 2012. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin a.* Sponsor ID: 1245.9; NCT00789035. Boehringer ingelheim Pharma GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000640-14-DE, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

51. WHO ICTRP 2012. *A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: 1245.24; NCT00881530. Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

52. WHO ICTRP 2012. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a backgro.* Sponsor ID: 1245.19; NCT01210001. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016154-40-GR, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

53. WHO ICTRP 2012. *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite.* Sponsor ID: 1245.28; NCT01167881. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016244-39-NL, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

54. WHO ICTRP 2012. *Efficacy and safety of BI 10773 in patients with type 2 diabetes and renal impairment.* Sponsor ID: 1245.36; NCT01164501. Boehringer Ingelheim bv (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016179-31-NL, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

55. WHO ICTRP 2012. *12 week efficacy and safety study of BI 10773 in hypertensive patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: 1245.48; NCT01370005. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000347-25-FI, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

56. WHO ICTRP 2012. *A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovas.* Sponsor ID: 1245.25; NCT01131676. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016178-33-NL, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

57. WHO ICTRP 2012. *4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM).* Sponsor ID: 1245.15; NCT00885118. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00885118, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

58. WHO ICTRP 2012. *Bioavailability of a Fixed Dose Combination Tablet With Empagliflozin (BI 10773) and Metformin Compared With the Monocomponents and Effect of Food on Bioavailability.* Sponsor ID: 1276.5; NCT01211197. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01211197, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

59. WHO ICTRP 2012. *Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Empagliflozin (BI 10773) Hydrochlorothiazide and Torasemide in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1245.42; NCT01276288. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01276288, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

60. WHO ICTRP 2012. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Empagliflozin(BI 10773 ).* Sponsor ID: 1245.44; NCT01316341. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01316341, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

61. WHO ICTRP 2012. *Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1245.38; NCT01193218. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01193218, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

62. WHO ICTRP 2013. *Safety and efficacy of the combination of empagliflozin and linagliptin compared to linagliptin alone over 24 weeks in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: 1275.9; NCT01734785. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-002270-31-ES, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

63. WHO ICTRP 2013. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despit.* Sponsor ID: 1245.20; NCT01177813. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-IE, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

64. WHO ICTRP 2013. *Renal Impairment Study of Empagliflozin (BI10773) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1245.53; NCT01581658. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01581658, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

65. WHO ICTRP 2013. *Safety and efficacy of BI 10773 and sitagliptin versus placebo over 76 weeks in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: 1245.31; NCT01289990. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

66. WHO ICTRP 2013. *Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1245.52; NCT01368081. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01368081, abgerufen am:

10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

67. WHO ICTRP 2013. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration.* Sponsor ID: 1245.46; NCT01392560. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01392560, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

68. WHO ICTRP 2013. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of BI 10773 in Type II Diabetes Patients With Different Degrees of Renal Impairment.* Sponsor ID: 1245.12; NCT01907113. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01907113, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

69. WHO ICTRP 2013. *Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Doses of BI 10773 Tablets.* Sponsor ID: 1245.2; NCT01924767. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01924767, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

70. WHO ICTRP 2013. *Empagliflozin add-on to insulin in type 1 diabetes mellitus over 28 days.* Sponsor ID: 1245.78; NCT01969747. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004354-25-DE, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

71. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination iin treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients.* Sponsor ID: 1275.1; NCT01422876. Boehringer Ingelheim RCV GmBH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000383-10-EE, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

72. WHO ICTRP 2014. *Safety and efficacy of empagliflozin in two different daily doses as add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: 1276.10; NCT01649297. Boehringer Ingelheim RCV GmBH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000905-53-EE, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

73. WHO ICTRP 2014. *4 Week Treatment With Three Oral Doses of BI 10773 in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1245.4; NCT00558571. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00558571, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

74. WHO ICTRP 2014. *Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1245.35; NCT01947855. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01947855, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

75. WHO ICTRP 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1245.22; NCT01984606. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01984606, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

76. WHO ICTRP 2014. *Safety and efficacy study of empagliflozin and metformin for 24 weeks in treatment naive patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: 1276.1; NCT01719003. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021375-92-GB, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

77. WHO ICTRP 2014. *A study to evaluate the effect and safety of linagliptin 5 mg administered in combination with empagliflozin 10 mg or 25 mg in patients with type 2 diabetes mellitus whose glucose levels have not been controlled after 16 weeks of treatment with empagliflo.* Sponsor ID: 1275.10; NCT01778049. Boehringer Ingelheim Lda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

78. WHO ICTRP 2014. *BI 10773 Cardiovascular Outcomes Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients.* Sponsor ID: 1245.25; NCT01131676. Boehringer Ingelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=SLCTR/2011/008, abgerufen am:

10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

79. WHO ICTRP 2014. *The trial number is 1245.48, it is a double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the safety and efficacy of Boehringer-Ingelheim product BI10773 (10 mg, 25 mg) in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: 1245.48; NCT01370005. Boehringer Ingelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/04/002555, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

80. WHO ICTRP 2014. *Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls.* Sponsor ID: 1245.66; NCT01867307. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01867307, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

81. WHO ICTRP 2014. *Pharmacokinetic Single Dose Trial of Empagliflozin in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1245.87; NCT02121483. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02121483, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

## Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Die Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergab 1008 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien ausgeschlossen. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 1008 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinicaltrials.gov 2005. *A Clinical Trial to Prevent the Complications of Insulin Resistance (Including Type-2 Diabetes).* Sponsor ID: NCRR-M01RR06020-0057; NCT00015626. National Center for Research Resources (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015626, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

2. Clinicaltrials.gov 2006. *The HOME Trial: Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects, a Randomized Controlled Trial.* Sponsor ID: MET/NL/97.01;

NCT00375388. Bethesda General Hospital, Hoogeveen|Takeda|LifeScan|Merck KGaA|Dupont Merck|Merck Sharp & Dohme Corp.|Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375388, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

3. Clinicaltrials.gov 2008. *The Fenofibrate and Metformin for Atherogenic Dyslipidemia (FAMA) Study.* Sponsor ID: 800860; NCT00400231. University of Pennsylvania|Abbott (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00400231, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

4. Clinicaltrials.gov 2008. *ARAMIS: Actions of tesaglitazaR on fAt Metabolism and Insulin Sensitivity.* Sponsor ID: D6160C09999; NCT00263965. ASTRAZENECA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263965, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: Duplikat.

5. Clinicaltrials.gov 2008. *Bedtime Insulins and Oral Antihyperglycemic Drugs in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: DGMM-01/2006; NCT00641407. Second University of Naples (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641407, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

6. Clinicaltrials.gov 2008. *Effects of Insulin Sensitizers in Subjects With Impaired Glucose Tolerance.* Sponsor ID: CLIN-013-0S3; NCT00108615. Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108615, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

7. Clinicaltrials.gov 2008. *Impact of Benfluorex Versus Metformin on Glucose Control and Insulin Secretion in Chinese Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: Bfls071012; NCT00544518. Fourth Military Medical University|Shandong Xinhua Pharmaceutical Company Limited in China|Beijing Haijinge medicine Science-tech CO.,LTD|Center for Drug Clincal Reserch Shanghai University of TCM|Beijing Army General Hospital|Bethune International P (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544518, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

8. Clinicaltrials.gov 2008. *South Danish Diabetes Study: Evaluation of the Antidiabetic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 001; NCT00121966. Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121966, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

9. Clinicaltrials.gov 2008. *Fenofibrate and Metformin Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetics Study.* Sponsor ID: CLF23-01210503; NCT00362765. Solvay Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362765, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

10. Clinicaltrials.gov 2008. *Demonstrate Exubera Works As Well As Avandia When Added To Sulfonylurea + Metformin In Controlling Glucose.* Sponsor ID: A2171017; NCT00150410. Pfizer|Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150410, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

11. Clinicaltrials.gov 2008. *Phenotype Evaluation in Insulin Naive Patients Using Lantus (Insulin Glargine).* Sponsor ID: HOE901_4043; NCT00653302. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653302, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

12. Clinicaltrials.gov 2008. *Effect of Metformin in Patients With Type-1 Diabetes With Inadequate Glycaemic Control by Insulin and Diet.* Sponsor ID: Type-1-Metformin; NCT00118937. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118937, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

13. Clinicaltrials.gov 2008. *Effect of Repaglinide Versus Metformin Treatment in Non-Obese Patients With Type-2-Diabetes.* Sponsor ID: Reform; NCT00118963. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118963, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

14. Clinicaltrials.gov 2009. *Study of Two Doses of Oral HDV-Insulin and Placebo With Background Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: DP01-2007-03; NCT00814294. Diasome Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814294, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

15. Clinicaltrials.gov 2009. *Effect of DMMET-01 on Insulin Sensitivity in Naive Type 2 Diabetes Patients (CLAMP).* Sponsor ID: SIL-1099/2008; NCT00940797. Laboratorios Silanes S.A. de C.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940797, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

16. Clinicaltrials.gov 2009. *Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: LANTU_L_01051; NCT00347100. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00347100, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

17. Clinicaltrials.gov 2009. *Opposing Step-by-step Insulin Reinforcement to Intensified Strategy.* Sponsor ID: HMR1964A_3506; NCT00174642. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174642, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

18. Clinicaltrials.gov 2009. *Mitiglinide in Combination With Metformin vs. Metformin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: EX-1510-CT-003; NCT00519142. Elixir Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519142, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

19. Clinicaltrials.gov 2009. *Insulin Glargine Combination Therapies in Type II Diabetics.* Sponsor ID: HOE901_4027; NCT00783744. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783744, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

20. Clinicaltrials.gov 2009. *Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere/Insulin in Combination With Metformin or Technosphere/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agents in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: MKC-TI-103; NCT00332488. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00332488, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

21. Clinicaltrials.gov 2009. *ELEONOR STUDY: Insulin Glulisine in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: HMR1964A_3514; NCT00272064. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272064, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

22. Clinicaltrials.gov 2009. *Can Insulin Glargine Improve Myocardial Function in Patients With T2D and Coronary Artery Disease (CAD).* Sponsor ID: HealthyHeart|HOE901/6035; NCT01035528. Munich Municipal Hospital|Aventis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035528, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

23. Clinicaltrials.gov 2010. *Efficacy Of Autologous Bone Marrow Derived Stem Cell Transplantation In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus-2.* Sponsor ID: ABMSCT2; NCT01065298. Postgraduate Institute of Medical Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065298, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

24. Clinicaltrials.gov 2010. *Metformin Versus Insulin in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 70471; NCT01087866. University of Oulu (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087866, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

25. Clinicaltrials.gov 2010. *Renal and Hormonal Effects of Pioglitazone.* Sponsor ID: FDAAA; NCT01090752. University Hospital, Geneva|University of Lausanne Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090752, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

26. Clinicaltrials.gov 2010. *Effects of Valsartan and Aliskiren on Hemostatic Indices in Hypertensive Diabetics.* Sponsor ID: DT-NOV-09-37918; NCT01095822. HeartDrug Research LLC|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095822, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

27. Clinicaltrials.gov 2010. *Sitagliptin Added-on to Insulin Study.* Sponsor ID: 2006_532; NCT00395343. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

28. Clinicaltrials.gov 2010. *A Placebo Controlled Safety and Efficacy Study of INT131 Besylate in Type 2 Diabetes, With an Active Comparator.* Sponsor ID: INT131-007; NCT00631007. InteKrin Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631007, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

29. Clinicaltrials.gov 2010. *A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: MB102-009; NCT00357370. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357370, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

30. Clinicaltrials.gov 2010. *Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: SAN-FORST-001; NCT01206712. ikfe-CRO GmbH|Sanofi|IKFE Institute for Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206712, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

31. Clinicaltrials.gov 2010. *Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: AZ-SAX-001; NCT01206647. ikfe-CRO GmbH|AstraZeneca|IKFE Institute for Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206647, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

32. Clinicaltrials.gov 2010. *A Two Part Study of Peroral Insulin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: ORA2-2009-010660-42; NCT00990444. BOWS Pharmaceuticals AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990444, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

33. Clinicaltrials.gov 2010. *Long-Term Effects of Insulin Plus Metformin Regimens on the Overall and Postprandial Glycemic Control of Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 6146; NCT00191464. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191464, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

34. Clinicaltrials.gov 2010. *The LANCET Trial: A Trial of Long-acting Insulin Injection to Reduce C-reactive Protein in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: Lantus_L_00833; NCT00366301. Brigham and Women's Hospital|Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00366301, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

35. Clinicaltrials.gov 2010. *Chronic Reduction of Fasting Glycaemia With Insulin Glargine Improves First and Second Phase Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 08-BO-LSBE; NCT01249677. Ruhr University of Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01249677, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

36. Clinicaltrials.gov 2011. *JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: CRE-2010.523; NCT01269996. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

37. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glargine Injection Treatment in Place of Thiazolidinedione (TZD), Sulfonylurea, or Metformin in Triple Agent Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Adult Subjects With Unsatisfactory Control.* Sponsor ID: HOE901_4052; NCT00283049. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283049, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

38. Clinicaltrials.gov 2011. *Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment.* Sponsor ID: HOE901_4022; NCT00046462. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046462, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

39. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glargine [rDNA Origin] Injection vs Pioglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Monotherapy With Sulfonylurea or Metformin.* Sponsor ID: HOE901_4020; NCT00384215. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384215, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

40. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glargine v Rosiglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Therapy.* Sponsor ID: HOE901_4014; NCT00358124. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358124, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

41. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glulisine Administered Pre-meal Versus Post-meal in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Glargine as Basal Insulin.* Sponsor ID: HMR1964A_3503; NCT00135096. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135096, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

42. Clinicaltrials.gov 2011. *Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin).* Sponsor ID: LANTU_L_02670; NCT00708578. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708578, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

43. Clinicaltrials.gov 2011. *Lantus Versus Humalog Mix as add-on Therapy in Type Diabetes Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Treatment.*

Sponsor ID: HOE901_4021; NCT01336751. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336751, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

44. Clinicaltrials.gov 2011. *Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes.* Sponsor ID: SITA-previousGDM; NCT01336322. University of Pisa|Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336322, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

45. Clinicaltrials.gov 2011. *Treating Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) With Metformin.* Sponsor ID: 30233; NCT00063232. National Institutes of Health Clinical Center |National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063232, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

46. Clinicaltrials.gov 2011. *Pioglitazone and Metformin in Diabetic Children.* Sponsor ID: 2005-3606-0003; NCT01396564. CoordinaciÃ³n de InvestigaciÃ³n en Salud, Mexico (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396564, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

47. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: HMR1964A_4002; NCT00360698. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360698, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

48. Clinicaltrials.gov 2011. *To Compare the Effect of a Subcutaneous Canakinumab Administration to Placebo in Patients With Impaired Glucose Tolerance or Patients With Type 2 Diabetes With Differing Baseline Diabetes Therapies.* Sponsor ID: CACZ885I2207; NCT01068860. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068860, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

49. Clinicaltrials.gov 2011. *Effect of Insulin Detemir and Insulin Glargine on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN304-1768; NCT00909480. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909480, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

50. Clinicaltrials.gov 2011. *DPP IV Inhibition Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: IT345461; NCT01472432. Second University of Naples (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472432, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

51. Clinicaltrials.gov 2011. *Efficacy and Safety of MP-513 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: MP-513-E07; NCT00971243. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971243, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

52. Clinicaltrials.gov 2011. *Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST).* Sponsor ID: 065-00; NCT00420511. Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital|Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

53. Clinicaltrials.gov 2012. *Insulin Glargine First Line vs Metformin in Type 2 Diabetic Subjects.* Sponsor ID: GWT-2008-1; NCT00857870. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857870, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

54. Clinicaltrials.gov 2012. *Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ACZ885 in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CACZ885A2213; NCT00605475. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605475, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

55. Clinicaltrials.gov 2012. *Dose Finding, Safety and Efficacy of Monthly Subcutaneous Canakinumab Administration in Metformin Monotherapy Treated Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: CACZ885I2202; NCT00900146. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900146, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

56. Clinicaltrials.gov 2012. *Safety and Efficacy Study of Alogliptin on Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: SYR-322-003; NCT00755846. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755846, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

57. Clinicaltrials.gov 2012. *Safety Study of Pioglitazone Compared To Glyburide on Liver Function.* Sponsor ID: 01-00-TL-OPI-506; NCT00494312. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494312, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

58. Clinicaltrials.gov 2012. *Human Insulin Analogs: Evaluation of Inflammatory mRNA Expression of Macrophages and Endothelial Function of Short-acting Insulin - HERMES Pilot Study.* Sponsor ID: APIDR_L_05719; NCT01417897. ikfe-CRO GmbH|IKFE Institute for Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01417897, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

59. Clinicaltrials.gov 2012. *Safety and Efficacy of Nateglinide in Patients With Type 2 Diabetes Already Taking Insulin Glargine, Metformin and/or Pioglitazone or Rosiglitazone.* Sponsor ID: CDJN608AUS13; NCT00402909. Novartis|Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402909, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

60. Clinicaltrials.gov 2012. *Metformin to Treat Obesity in Children With Insulin Resistance.* Sponsor ID: 000134; NCT00005669. National Institutes of Health Clinical Center |Jack Yanovski|Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005669, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

61. Clinicaltrials.gov 2012. *Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes Failing OAD Therapy.* Sponsor ID: BIASP-2163; NCT00598793. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598793, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

62. Clinicaltrials.gov 2012. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-2191; NCT00097877. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097877, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

63. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 Combined With Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin.* Sponsor ID: BIASP-1960; NCT00669864. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669864, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

64. Clinicaltrials.gov 2012. *Remission Evaluation of Metabolic Interventions in Type 2 Diabetes (REMIT Pilot Trial).* Sponsor ID: REMITPilot; NCT01181674. Population Health Research Institute|Hamilton Health Sciences Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181674, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

65. Clinicaltrials.gov 2012. *Comparing the Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 and Biphasic Human Insulin 30 on Blood Sugar Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-3681; NCT00807092. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807092, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

66. Clinicaltrials.gov 2012. *Comparison of Insulin Glargine Versus Biphasic Insulin Aspart 30/70 or Biphasic Insulin Aspart 30/70 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1594; NCT00184626. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184626, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

67. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Biphasic Insulin Aspart 50 on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1858; NCT00627445. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627445, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

68. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1564; NCT00619697. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619697, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

69. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 With Metformin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1579; NCT00624364. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00624364, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

70. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN304-3511; NCT00789191. Novo Nordisk A/S

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

71. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Inhaled Pre-prandial Human Insulin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1998-1540; NCT00427154. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427154, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

72. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy and Safety of Inhaled Insulin Compared to Metformin and Glimepiride in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1998-1787; NCT00469586. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469586, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

73. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy and Safety of Inhaled Pre-prandial Human Insulin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1998-1390; NCT00348712. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348712, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

74. Clinicaltrials.gov 2012. *Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study).* Sponsor ID: LANTU_L_02193; NCT00562172. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562172, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

75. Clinicaltrials.gov 2012. *Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment.* Sponsor ID: BIASP-3756; NCT01123980. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123980, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

76. Clinicaltrials.gov 2012. *Intensive Insulin Glulisine Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin and Oral Glucose-lowering Drugs.* Sponsor ID: LANTU_R_05048; NCT01203111. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203111, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

77. Clinicaltrials.gov 2012. *Evaluation of Insulin Glargine in Combination With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients: EASIE Extension Trial.* Sponsor ID: EXT_LANTU_C_02761; NCT00851903. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851903, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

78. Clinicaltrials.gov 2012. *Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients.* Sponsor ID: LANTU_C_02761; NCT00751114. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

79. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: CLAF237A23135; NCT01224366. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224366, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

80. Clinicaltrials.gov 2012. *ÃŸ-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia.* Sponsor ID: VGHIRB201007016MB; NCT01717911. Taipei Veterans General Hospital, Taiwan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717911, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

81. Clinicaltrials.gov 2012. *A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes.* Sponsor ID: H-29924; NCT01718093. Baylor College of Medicine|National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718093, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

82. Clinicaltrials.gov 2012. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Twice Daily With Two Different Initial Dosage Split Regimens in Subjects With Type 2 Diabetes: An Extension to Trial BIASP-3756.* Sponsor ID: BIASP-3883; NCT01278160. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278160, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

83. Clinicaltrials.gov 2012. *Carotid Atherosclerosis: MEtformin for Insulin ResistAnce Study.* Sponsor ID: Gla-Met-1(version5); NCT00723307. University of Glasgow|Professor Naveed Sattar|NHS Greater Glasgow and Clyde|Chief Scientist Office of the Scottish Government (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723307, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

84. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy of Metformin in Achieving Glycaemia Goals as Recommended for the Treatment of Gestational Diabetes in Non Obese Women.* Sponsor ID: 4965; NCT01756105. University Hospital, Strasbourg, France (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756105, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

85. Clinicaltrials.gov 2013. *Cultured Mesenchymal Stem Cell Transplantation in T2DM.* Sponsor ID: MesenchymalstemcellinT2DM; NCT01759823. Postgraduate Institute of Medical Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01759823, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

86. Clinicaltrials.gov 2013. *Impact of Dietary Intervention on Weight Change in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN304-3785; NCT01232491. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232491, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

87. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of a Basal Plus One Insulin Regimen With a Biphasic Insulin Regimen in Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: LANTU_L_04211; NCT00965549. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965549, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

88. Clinicaltrials.gov 2013. *A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2).* Sponsor ID: 11374; NCT01075282. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

89. Clinicaltrials.gov 2013. *The Health Influences of Puberty (HIP) Study.* Sponsor ID: 07-0988; NCT01775813. University of Colorado, Denver|American Diabetes Association|National Institutes of Health |Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775813, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

90. Clinicaltrials.gov 2013. *How Glargine Insulin, Oral Diabetes Medications and Exenatide May Improve Blood Sugar Control and Weight Gain in Type 2 Diabetics.*

Sponsor ID: IND75,235; NCT00667732. Oregon Health and Science University|Amylin Pharmaceuticals, LLC.|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667732, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

91. Clinicaltrials.gov 2013. *Study Of AVANDAMET With Or Without Insulin In Type II Diabetes Mellitus Patients.* Sponsor ID: 712753/009; NCT00069836. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069836, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

92. Clinicaltrials.gov 2013. *QR-Bromocriptine as an Adjunct to Insulin and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: QR-Bromo; NCT01474018. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474018, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

93. Clinicaltrials.gov 2013. *A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BIAsp 30 in Insulin naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN5401-3940; NCT01513590. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513590, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

94. Clinicaltrials.gov 2013. *Metformin and Longevity Genes in Prediabetes.* Sponsor ID: MetAge; NCT01765946. University of Padova (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765946, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

95. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of Metformin on Vascular and Mitochondrial Function in Type 1 Diabetes.* Sponsor ID: 11-0693; NCT01813929. University of Colorado, Denver|Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813929, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

96. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy/Safety Study of AmarylÂ®M 1/500 mg Twice Daily Versus AmarylÂ® 4 mg Both in Combination With LantusÂ® in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: HANDOK2008.10; NCT00913367. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913367, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

97. Clinicaltrials.gov 2013. *Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term Î²-cell Function.* Sponsor ID: 13560475186; NCT01471808. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471808, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

98. Clinicaltrials.gov 2013. *Metformin Treatment in Gestational Diabetes and Noninsulin Dependent Diabetes in Pregnancy in a Developing Country.* Sponsor ID: N.a; NCT01855763. Dow University of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855763, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

99. Clinicaltrials.gov 2013. *The Effect of Metformin in Overweight Patients With Dysregulated Type 1 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 006; NCT00145379. Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145379, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

100. Clinicaltrials.gov 2013. *Effectiveness of Metformin Compared to Insulin in Pregnant Women With Mild Preexisting or Early Gestational Diabetes.* Sponsor ID: UNC08-0898; NCT00835861. University of North Carolina, Chapel Hill|WakeMed Health and Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835861, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

101. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of Intensive Therapy Associated With CSII on Î²-cell Function With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 87755766; NCT00948324. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00948324, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

102. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparing Efficacy and Safety of Insulin Detemir Plus Insulin Aspart and NPH Insulin Plus Human Soluble Insulin With or Without Metformin in Chinese Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN304-3954; NCT01486966. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486966, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

103. Clinicaltrials.gov 2013. *Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1245.49; NCT01306214. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306214, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

104. Clinicaltrials.gov 2013. *Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Oral Bedtime Doses of ORMD-0801 in Adult Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: ORA-D-009; NCT01889667. Oramed, Ltd.|Integrium (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889667, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

105. Clinicaltrials.gov 2013. *Metformin as Adjuvant to Insulin Therapy in Insulin-resistant Diabetes Mellitus With Pregnancy.* Sponsor ID: 361979; NCT01915550. Ain Shams University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915550, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

106. Clinicaltrials.gov 2013. *Pharmacodynamic Effects of Lixisenatide Compared to Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Not Adequately Controlled With Insulin Glargine With or Without Metformin.* Sponsor ID: PDY12625; NCT01596504. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596504, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

107. Clinicaltrials.gov 2013. *Metformin Versus Insulin in Gestational Diabetes.* Sponsor ID: 246/2005; NCT01240785. Turku University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240785, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

108. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy of Pioglitazone and Metformin on Cardiovascular Risk in Subjects With Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: ATSK028; NCT00770445. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770445, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

109. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Vildagliptin 50mg Bid as an add-on Therapy to Insulin With or Without Metformin, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: CLAF237A23155; NCT01582230. Novartis|Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582230, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

110. Clinicaltrials.gov 2013. *Study to Assess the Effect of 24 Weeks of Treatment With Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CLAF237A2389; NCT01356381. Novartis|Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356381, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

111. Clinicaltrials.gov 2013. *Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis.* Sponsor ID: DZBL2008-Nauck-01; NCT00683735. Diabeteszentrum Bad Lauterberg im Harz|Michael A. Nauck (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683735, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

112. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of Exenatide Plus Metformin vs. Insulin Aspart Plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: H8O-SB-GWBN; NCT00434954. Bristol-Myers Squibb|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434954, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

113. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy of Exenatide Once Weekly and Once-Daily Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin Alone or in Combination With Sulfonylurea (DURATION - 3).* Sponsor ID: H8O-MC-GWBR(DURATION-3); NCT00641056. Bristol-Myers Squibb|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641056, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

114. Clinicaltrials.gov 2013. *Addition Of Exenatide To Insulin Glargine In Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: H80-US-GWCO; NCT00765817. Bristol-Myers Squibb|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765817, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

115. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparing Exenatide and Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Patients for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy.* Sponsor ID: H8O-MC-GWAO; NCT00099619. Bristol-Myers Squibb|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099619, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

116. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of AC2993 Compared With Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Also Using Combination Therapy With Sulfonylurea and Metformin.* Sponsor ID: H8O-MC-GWAA; NCT00082381. Bristol-Myers Squibb|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082381, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

117. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy of Once-Weekly Exenatide Versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDL; NCT01003184. Bristol-Myers Squibb|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003184, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

118. Clinicaltrials.gov 2013. *Exenatide Compared With Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart in Patients With Type 2 Diabetes Using Sulfonylurea and Metformin.* Sponsor ID: H8O-MC-GWAD; NCT00082407. Bristol-Myers Squibb|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082407, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

119. Clinicaltrials.gov 2013. *Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy.* Sponsor ID: KIIT-KMC-0701; NCT00474838. Kyunghee University Medical Center|Korea University Guro Hospital|Hanyang University|Inha University Hospital|Ajou University|Sanofi|East West Neo Medical Center|The Catholic University of Korea|Jeju National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474838, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

120. Clinicaltrials.gov 2013. *Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin.* Sponsor ID: CV181-057; NCT00757588. Bristol-Myers Squibb|AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757588, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

121. Clinicaltrials.gov 2013. *Cardioprotective and Metabolic Effects of Metformin in Patients With Heart Failure and Diabetes.* Sponsor ID: NT13034; NCT01690091. Institute for Clinical and Experimental Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690091, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

122. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of Insulin Sensitizer Therapy on Atherothrombotic and Inflammatory Profiles Associated With Insulin Resistance.* Sponsor ID: 05-004002; NCT00443755. Mayo Clinic|National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases |Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.|National Center for Research Resources (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443755, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

123. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Individually Adjusted by the Subject and the Trial Physician, Both Combined With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-3878; NCT01427920. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427920, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

124. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30, 50/50, and 30/70 in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1440; NCT00184574. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184574, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

125. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Metformin Plus Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1570; NCT00592969. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592969, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

126. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of Biphasic Insulin Compared to Biphasic Insulin Combined With Insulin Aspart, With or Without Metformin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-3024; NCT00282451. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00282451, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

127. Clinicaltrials.gov 2013. *Effects of Biphasic Insulin Aspart 70/30 vs. Exenatide in Type 2 Diabetes Patients Not Reaching Blood Glucose Targets on Metformin and a Sulfonylurea.* Sponsor ID: BIASP-1714; NCT00313001. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313001, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

128. Clinicaltrials.gov 2013. *The Effect of Simple Basal Insulin Titration, Metformin Plus Liraglutide for Type 2 Diabetes With Very Elevated HbA1c - The SIMPLE Study.* Sponsor ID: STU072013-030; NCT01966978. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966978, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

129. Clinicaltrials.gov 2013. *Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin.* Sponsor ID: BIASP-3963; NCT01519674. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

130. Clinicaltrials.gov 2013. *Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: IRB00063642; NCT01845831. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845831, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

131. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 With Anti-Diabetic Drugs in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-2186; NCT00097279. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097279, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

132. Clinicaltrials.gov 2013. *Effects of Exenatide and Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 2993-114; NCT00097500. Bristol-Myers Squibb|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097500, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

133. Clinicaltrials.gov 2013. *The Effects of Metformin on Functional Capacity in Individuals With Peripheral Artery Disease-Related Intermittent Claudication and Abnormal Glucose Metabolism.* Sponsor ID: 493/12; NCT01799057. Baker IDI Heart and Diabetes Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799057, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

134. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Biphasic Insulin Aspart 30, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN5401-1792; NCT00613951. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613951, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

135. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN5401-1791; NCT00614055. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614055, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

136. Clinicaltrials.gov 2013. *Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin.* Sponsor ID: JDC/SITA/021/2011; NCT01341717. Jothydev's Diabetes and Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

137. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of NN1250 With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart With/Without Metformin and With/Without Pioglitazone in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1250-3582; NCT00972283. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972283, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

138. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of Different Insulin Administrations, All in Combination With Metformin, on Glycaemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Oral Anti-diabetic Drugs.* Sponsor ID: INS-3782; NCT01068652. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068652, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

139. Clinicaltrials.gov 2013. *Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment.* Sponsor ID: IRB00026272; NCT01099618. Emory University|Dawn Smiley MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099618, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

140. Clinicaltrials.gov 2013. *A Trial Comparing Two Therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDM; NCT00960661. Bristol-Myers Squibb|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960661, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

141. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of NN5401 With Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN5401-3592; NCT01009580. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009580, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

142. Clinicaltrials.gov 2013. *Adjunctive Metformin Therapy in Double Diabetes.* Sponsor ID: 13938; NCT01334125. University of Massachusetts, Worcester (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334125, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

143. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of NN5401 Versus Insulin Glargine, Both Combined With Metformin Treatment, in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN5401-3590; NCT01045707. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045707, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

144. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin.* Sponsor ID: NN1250-3948; NCT01388361. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

145. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Versus Insulin Glargine Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1731; NCT00469092. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469092, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

146. Clinicaltrials.gov 2013. *The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy.* Sponsor ID: NN9068-3951; NCT01618162. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

147. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Basal-bolus Multiple Daily Injections Regimen in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 816202; NCT00942318. University Hospital, Toulouse (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942318, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

148. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-1697; NCT00331851. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331851, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

149. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1218.63; NCT01084005. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084005, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

150. Clinicaltrials.gov 2013. *The Effect of Insulin Detemir in Combination With Liraglutide and Metformin Compared to Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-1842; NCT00856986. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856986, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

151. Clinicaltrials.gov 2013. *EMERALD: Effects of Metformin on Cardiovascular Function in Adolescents With Type 1 Diabetes.* Sponsor ID: 12-1528; NCT01808690. University of Colorado, Denver|American Diabetes Association|National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808690, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

152. Clinicaltrials.gov 2013. *Sitagliptin + Metformin Compared to Metformin Monotherapy and Placebo in Women With a Recent GDM.* Sponsor ID: RP13-009; NCT01856907. BC Women's Hospital & Health Centre|Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856907, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

153. Clinicaltrials.gov 2013. *RISE Adult Medication Study.* Sponsor ID: RISEAdult; NCT01779362. RISE Study Group|National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779362, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

154. Clinicaltrials.gov 2013. *RISE Pediatric Medication Study.* Sponsor ID: RISEPediatric; NCT01779375. RISE Study Group|National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779375, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

155. Clinicaltrials.gov 2013. *The Effect of Liraglutide Versus Placebo When Added to Basal Insulin Analogues With or Without Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-3917; NCT01617434. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617434, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

156. Clinicaltrials.gov 2014. *A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN9068-3912; NCT01392573. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392573, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

157. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Control on DPP-4 Inhibitor Therapy.* Sponsor ID: LANTUL06638; NCT02027753. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027753, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

158. Clinicaltrials.gov 2014. *Glycemia in Diabetic Elders Trial.* Sponsor ID: NA_00052707; NCT02029846. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029846, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

159. Clinicaltrials.gov 2014. *Study of Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Insulin Therapy in T2DM Patients.* Sponsor ID: CLAF237A1405; NCT02002221. Novartis|Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002221, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

160. Clinicaltrials.gov 2014. *Ursodiol on Insulin Sensitivity, Gastric Emptying and Body Weight With Type 2 Diabetes on Metformin.* Sponsor ID: 13-004908; NCT02033876. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033876, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

161. Clinicaltrials.gov 2014. *Metformin and Muscle in Insulin-resistant Older Veterans.* Sponsor ID: CLIN-019-12S; NCT01804049. Department of Veterans Affairs|Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804049, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

162. Clinicaltrials.gov 2014. *Insulin Clamp Ancillary Study for Assessment of Insulin Resistance.* Sponsor ID: T1DXInsulinClampAncillary; NCT02045290. T1D Exchange Clinic Network Coordinating Center|Juvenile Diabetes Research Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045290, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

163. Clinicaltrials.gov 2014. *Comparison of the Efficacy and Safety of Two Insulin Intensification Strategies.* Sponsor ID: 13493; NCT01175824. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175824, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

164. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Combination Versus Insulin Glargine Alone on Top of Metformin in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: ACT12374; NCT01476475. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476475, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

165. Clinicaltrials.gov 2014. *The Copenhagen Insulin and Metformin Therapy Trial.* Sponsor ID: EudraCT2007-006665-33; NCT00657943. Steno Diabetes Center|Hvidovre University Hospital|Hillerod Hospital, Denmark|Frederiksberg University Hospital|University Hospital, Gentofte, Copenhagen|Rigshospitalet, Denmark|Bispebjerg Hospital|Herlev Hospital|University Hospital Koge|Copenhagen Trial (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657943, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

166. Clinicaltrials.gov 2014. *Galvus (Vildagliptin) vs Placebo in Combination With Metformin and Insulin.* Sponsor ID: 2011-001813-14; NCT01757587. Centre dâ€™Etudes et de Recherche pour lâ€™Intensification du Traitement du DiabÃ¨te (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757587, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

167. Clinicaltrials.gov 2014. *ADA Linagliptin in Long Term Care.* Sponsor ID: IRB0071545; NCT02061969. Emory University|American Diabetes Association (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061969, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

168. Clinicaltrials.gov 2014. *Comparison of a New Formulation of Insulin Glargine With Lantus in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Basal Plus Mealtime Insulin.*

Sponsor ID: EFC11628; NCT01499082. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499082, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

169. Clinicaltrials.gov 2014. *Study of Liraglutide Versus Insulin on Liver Fat Fraction in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CE09.159; NCT01399645. Centre hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al |Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al|Diabete Quebec|Radiological Society of North America|Canadian Heads of Academic Radiology-GE Healthcare Development Award (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399645, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

170. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 13439; NCT01648582. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

171. Clinicaltrials.gov 2014. *Glucose Reduction by Early Acarbose Treatment in Basal Insulin.* Sponsor ID: 14081; NCT00970528. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00970528, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

172. Clinicaltrials.gov 2014. *Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA).* Sponsor ID: 0398/201200242278; NCT02043054. University of Leicester|Novo Nordisk A/S|University Hospitals, Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

173. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy Study of Pioglitazone and Metformin and Association Between Pioglitazone Response and Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Gene Variants in Bangladeshi Type 2 Diabetes Mellitus Subjects.* Sponsor ID: BS-67/2008-09; NCT01589445. University of Dhaka|Bangladesh Institute of Research and Rehabilitation in Diabetes, Endocrine and Metabolic Disorders|University of Dundee (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589445, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

174. Clinicaltrials.gov 2014. *GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Basal Insulin.* Sponsor ID: EFC6016; NCT00715624. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715624, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

175. Clinicaltrials.gov 2014. *Dose Range Finding Study of MK-0941 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Insulin (MK-0941-007 AM3 EXT1 AM1)(TERMINATED).* Sponsor ID: 0941-007; NCT00767000. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00767000, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

176. Clinicaltrials.gov 2014. *Comparing Patient-adjusted Versus Physician-adjusted Titration of BIAsp 30 Combined With Metformin in Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: BIASP-3968; NCT01589653. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589653, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

177. Clinicaltrials.gov 2014. *A Feasibility Study Looking at the Use of Glibenclamide and metfoRmin Versus stAndard Care in gEstational diabeteS.* Sponsor ID: GRACES; NCT02080377. University of Edinburgh|Chief Scientist Office of the Scottish Government (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080377, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

178. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy Assessment of Insulin Glargine Versus LiraglutidE After Oral Agents Failure.* Sponsor ID: LANTU_C_03680; NCT01117350. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117350, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

179. Clinicaltrials.gov 2014. *Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT).* Sponsor ID: 465; NCT00032487. Department of Veterans Affairs|National Eye Institute |SmithKline Beecham (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032487, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

180. Clinicaltrials.gov 2014. *Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260).* Sponsor ID: 0431-260; NCT01462266. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462266, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

181. Clinicaltrials.gov 2014. *Early Intermittent Intensive Insulin Therapy as an Effective Treatment of Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 12-0263-A; NCT01755468. Mount Sinai

Hospital, Canada|Canadian Institutes of Health Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755468, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

182. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Insulin With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-254).* Sponsor ID: 0431-254; NCT01590797. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590797, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

183. Clinicaltrials.gov 2014. *Investigating Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 50 Twice Daily Versus Biphasic Human Insulin 50 Twice Daily Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: BIASP-4058; NCT01892020. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892020, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

184. Clinicaltrials.gov 2014. *The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification.* Sponsor ID: NN1250-3944; NCT01664247. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664247, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

185. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-016 AM2).* Sponsor ID: 3102-016; NCT01682759. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682759, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

186. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect of Vildagliptin in Type 2 Diabetes Treated With Sulphonylurea and Metformin.* Sponsor ID: SNUBH_ENDO3; NCT01099137. Seoul National University Bundang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099137, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

187. Clinicaltrials.gov 2014. *A Trial Comparing the Glycaemic Control of LevemirÂ® Administered Once Daily According to Two Insulin Detemir Titration Algorithms After 20 Weeks in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin Treatment With or Without Othe.* Sponsor ID: NN304-3994; NCT01868542. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868542, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

188. Clinicaltrials.gov 2014. *Autologous Stem Cell and Hyperbaric Oxygen Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: IND13724; NCT01786707. University of Miami|Rodolfo Alejandro (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786707, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

189. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: EFC12405; NCT02058160. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058160, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

190. Clinicaltrials.gov 2014. *A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1250-3587; NCT01849289. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849289, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

191. Clinicaltrials.gov 2014. *Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1250-1836; NCT00611884. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611884, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

192. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Insulin-naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes Using Two Dosing Regimens.* Sponsor ID: NN5401-3844; NCT01365507. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365507, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

193. Clinicaltrials.gov 2014. *FLuctuATion Reduction With inSULin and Glp-1 Added togetheR (FLAT-SUGAR).* Sponsor ID: 42178-E/G; NCT01524705. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524705?term=NCT01524705&rank=1, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

194. Clinicaltrials.gov 2014. *Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?* Sponsor ID: 08-057; NCT01215331. UniversitÃ© de Sherbrooke|Fonds de la

Recherche en SantÃ© du QuÃ©bec (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215331, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

195. Clinicaltrials.gov 2014. *Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin.* Sponsor ID: CLAF237AFR07; NCT01871558. Novartis|Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871558, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

196. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect of Linagliptin on Insulin Sensitivity and Pancreatic Beta Cell Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: Linagliptin; NCT02097342. Postgraduate Institute of Medical Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097342, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

197. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of FIAsp in a Basal-bolus Regimen Versus Basal Insulin Therapy, Both in Combination With Metformin in Adult Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1218-4049; NCT01850615. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850615, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

198. Clinicaltrials.gov 2014. *24-week Treatment With Lixisenatide in Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Metformin and Insulin Glargine.* Sponsor ID: EFC10781; NCT00975286. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975286, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

199. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy (MK-3102-024).* Sponsor ID: 3102-024; NCT01755156. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755156, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

200. Clinicaltrials.gov 2014. *Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005).* Sponsor ID: 8835-005; NCT02099110. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

201. Clinicaltrials.gov 2014. *INSPIRE Diabetes Study: Basal Bolus Insulin as Primary Treatment of Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 16037; NCT01087567. Ohio University|Western University of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087567, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

202. Clinicaltrials.gov 2014. *Study to Assess Safety & Efficacy of Sitagliptin as Initial Monotherapy for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Participants (MK-0431-083).* Sponsor ID: 0431-083; NCT01485614. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485614, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

203. Clinicaltrials.gov 2014. *A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM).* Sponsor ID: 14842; NCT02072096. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

204. Clinicaltrials.gov 2014. *A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: NN9068-3952; NCT01952145. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952145, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

205. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006).* Sponsor ID: 8835-006; NCT02036515. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

206. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination With Insulin Glargine and Metformin in Adults With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1218-3853; NCT01819129. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01819129, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

207. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as add-on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN9535-3625; NCT02128932. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128932, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

208. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect on Beta Cell Function and Glycaemic Control After Insulin and Exenatide Sequential Therapy.* Sponsor ID: HS2014-005; NCT02129985. Huashan Hospital|xiaolong zhao|Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University|The third people's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University|The Second Affiliated Hospital of Soochow University|The First Hospital of Guiyang Medical college|Qin (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129985, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

209. Clinicaltrials.gov 2014. *A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Detemir Versus Insulin NPH in Combination With Metformin and Diet/Exercise in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled on Metformin With or Without Other Oral Antidiab.* Sponsor ID: NN304-4093; NCT02131272. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131272, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

210. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of The Effect of Aleglitazar on Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Inadequately Controlled With Metformin.* Sponsor ID: WC28038; NCT01729403. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729403, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

211. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of the Safety, Tolerability and Effect on Glycemic Control of Taspoglutide Versus Insulin Glargine in Insulin Naive Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled With Metformin Plus Sulphonylurea.* Sponsor ID: BC20965; NCT00755287. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755287, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

212. Clinicaltrials.gov 2014. *Assessment of the Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Basal Insulin +/- Metformin.* Sponsor ID: EFC12382; NCT01632163. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632163, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

213. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Insulin Glargine/ Lixisenatide Fixed Ratio Combination Compared to Insulin Glargine Alone and Lixisenatide Alone on Top of Metformin in Patients With T2DM.* Sponsor ID: EFC12404; NCT02058147. Sanofi

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058147, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

214. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Lixisenatide Versus Insulin Glulisine on Top of Insulin Glargine With or Without Metformin in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: EFC12626; NCT01768559. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768559, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

215. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-289).* Sponsor ID: 0431A-289; NCT01760447. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760447, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

216. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007).* Sponsor ID: 8835-007; NCT02033889. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

217. Clinicaltrials.gov 2014. *A Trial Comparing Sequential Addition of Insulin Aspart Versus Further Dose Increase With Insulin Degludec/Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus, Previously Treated With Insulin Degludec/Liraglutide and Metformin and in Need of Further Int.* Sponsor ID: NN9068-4119; NCT02100475. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100475, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

218. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Compare Taspoglutide and Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy.* Sponsor ID: ZC22565; NCT01051011. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051011, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

219. Clinicaltrials.gov 2014. *Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control.* Sponsor ID: D1680C00010; NCT02104804. AstraZeneca|Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104804, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

220. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy Study of Liraglutide vs.Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects (LIGHT-ON).* Sponsor ID: IIS201404; NCT02147925. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02147925, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen

221. EU-CTR 0000. *A 13-week Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial Assessing the Safety, Tolerability and Efficacy of AVE0010 in Metformin-Treated Subjects with Type 2 Diabe.* Sponsor ID: DRI6012; EUCTR2006-002847-96. Sanofi aventis US Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002847-96, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

222. EU-CTR 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study To Evaluate Efficacy, Safety And Tolerability Of Oral GW677954 Capsules (2.5, 5, 10, 15 And 20 Mg On.* Sponsor ID: ADG20001; EUCTR2006-001275-38. GlaxoSmithKline R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001275-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

223. EU-CTR 0000. *A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Single Dose, Crossover Study to Investigate the Glucose Lowering of PSN821 in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) after an Ensure Plus chal.* Sponsor ID: PSN821-203; EUCTR2010-023182-22. Prosidion Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023182-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

224. EU-CTR 0000. *A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin.* Sponsor ID: H9X-MC-GBCF; EUCTR2007-007198-21. Eli Lilly and Company - Indianapolis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007198-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

225. EU-CTR 0000. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, .* Sponsor ID: 1245.9;

EUCTR2008-000640-14. Boehringer ingelheim Pharma GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000640-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

226. EU-CTR 0000. *A Prospective Randomized Trial to Compare Basal Bolus therapies that use either Insulin Lispro Protamine Suspension or Insulin Glargine together with Lispro Insulin in Patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: F3Z-EW-IOPJ; EUCTR2007-004864-29. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004864-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

227. EU-CTR 0000. *A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared Wit.* Sponsor ID: 28431754DIA3009; EUCTR2009-009320-36. Janssen Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

228. EU-CTR 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared Wi.* Sponsor ID: GLP112753; EUCTR2008-007660-41. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

229. EU-CTR 0000. *Central nervous effects of exendin-4 on hunger and satiety in obesity and diabetes mellitus type 2.* Sponsor ID: FMRI-Ex-4; EUCTR2007-007970-47. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007970-47, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

230. EU-CTR 0000. *Inhaled human insulin with the AERx® iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN1998-1787; EUCTR2006-004623-12. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004623-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

231. EU-CTR 2004. *Efficacy of Exenatide Compared with Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Using Metformin or Sulfonylurea for Whom Insulin isthe Next Appropriate Therapy.* Sponsor ID: H8O-MC-GWAO; EUCTR2004-000349-40. ELI LILLY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000349-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

232. EU-CTR 2004. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metfor.* Sponsor ID: 0431-020; EUCTR2004-000312-93. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

233. EU-CTR 2004. *A Phase 3, randomized, open label, comparator-controlled, parallel-group, multicentre study to compare the effects of exenatide and insulin glargine on beta cell function and cardiovascular risk ma.* Sponsor ID: 2993-114; EUCTR2004-000577-65. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000577-65, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

234. EU-CTR 2004. *GALLANT 8 - A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Tesaglitazar Therapy when Added to the Th.* Sponsor ID: D6160C00031; EUCTR2004-000348-25. ASTRAZENECA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000348-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

235. EU-CTR 2004. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glyc.* Sponsor ID: 0431-024; EUCTR2004-002159-16. Suomen MSD Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

236. EU-CTR 2004. *4T study Treating to Target in Type 2 Diabetes A 36-month, Multi-centre, Open-label, Randomised, Parallel-group Trial Comparing the Safety, Efficacy and Durability of Adding a Basal Insulin versus* . Sponsor ID: NN304-1613; EUCTR2004-000514-38. Novo Nordisk Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-

000514-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

237. EU-CTR 2004. *A 28-Week Extension to a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with LAF237 (50 mg qd or bid) to Placebo as Add-On Therapy in Patien.* Sponsor ID: CLAF237A2303E1; EUCTR2004-002757-31. Novartis Sverige AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002757-31, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

238. EU-CTR 2004. *52-week, open, randomized, multinational, multicenter clinical trial comparing insulin glulisine in combination with insulin glargine in an intensified insulin regimen to a two-injection convention.* Sponsor ID: HMR1964A/3504; EUCTR2004-001287-49. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001287-49, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

239. EU-CTR 2004. *Vergleich der Effektivität von Insulin Aspart und Normalinsulin bei Typ 2 Diabetikern hinsichtlich des postprandialen Stoffwechsels während zwei aufeinanderfolgender Mahlzeiten. Die Huckepack Studie.* Sponsor ID: TCW-01-04; EUCTR2004-002455-13. Dept. of Internal Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002455-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

240. EU-CTR 2005. *Comparison of three therapeutic strategies for treating type 2 diabetes mellitus patients poorly controlledwith basal insulin associated with oral antidiabetic drugs.* Sponsor ID: HMR1964A/3506; EUCTR2004-002036-25. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002036-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

241. EU-CTR 2005. *A multi-national, open labelled, randomised, stratified, parallel group 36 week comparison of twice daily Biphasic Insulin Aspart 30 versus thrice daily Biphasic Insulin Aspart 50 and 70 all in com.* Sponsor ID: BIAsp-1440; EUCTR2004-002778-50. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002778-50, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

242. EU-CTR 2005. *A 24-week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre, Active-Controlled (Metformin or Metformin Combined with Fenofibrate) Study to Evaluate the Lipid Metabolic Effects, Glycaemic Effec.* Sponsor ID: D6160C00003; EUCTR2004-002550-56. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002550-56, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

243. EU-CTR 2005. *Study to Determine if The Cardiovascular risk indices in Type 2 diabetes are similar for Polycystic Ovarian Syndrome, and whether they may be modified by Therapy.* Sponsor ID: PCOS/DM/1; EUCTR2005-000461-18. University of Hull (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000461-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

244. EU-CTR 2005. *A 52-week extension to a multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to metformin up to 1000 mg bid in drug naïv.* Sponsor ID: CLAF237A2309E1; EUCTR2004-002136-25. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002136-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

245. EU-CTR 2005. *Multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, dose ranging phase 2 study to investigate efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of the DPP-IV inhibitor RO0730699 in patient.* Sponsor ID: BM18106; EUCTR2004-004529-84. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004529-84, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

246. EU-CTR 2005. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemi.* Sponsor ID: 0431-035; EUCTR2005-000093-50. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

247. EU-CTR 2005. *A 16-Week Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multicentre, Placebo- and Active- (Metformin) Controlled Study to Evaluate the Effect on Whole Body Insulin Sensitivity of Tesaglitazar Therapy w.* Sponsor ID: D6160C09999; EUCTR2004-000350-24. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-

000350-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

248. EU-CTR 2005. *An Open-label, Multi-Centre and Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar 1 mg in patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: D6160C00038; EUCTR2004-002549-11. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002549-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

249. EU-CTR 2005. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: 0431-036; EUCTR2005-000407-34. MSD AS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

250. EU-CTR 2005. *A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid to pioglitazone 30 mg daily as add-on therapy in patients wi.* Sponsor ID: CLAF237A2354; EUCTR2005-002199-14. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002199-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

251. EU-CTR 2005. *Effect of three doses of nasal glp-1 versus placebo on postprandial hyperglycaemia in type 2 diabetes.* Sponsor ID: E7001-H001; EUCTR2005-003760-38. Sten Madsbad (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003760-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

252. EU-CTR 2005. *A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled dose-ranging phase 2 study to investigate efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of RO4389620 in patients with type 2 diabe.* Sponsor ID: BM18249; EUCTR2005-002908-42. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002908-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

253. EU-CTR 2005. *One Year, Open-Label Outpatient, Parallel Group Trial Assessing the Impact of the Availability of Inhaled Insulin (Exubera®) on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Po.* Sponsor ID: A2171018;

EUCTR2004-001258-94. Pfizer Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001258-94, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

254. EU-CTR 2006. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study to Evaluate the Effect of Tesaglitazar 1 mg once daily on the Pharmacokinetics of Metformin Following Addition of Tesaglitazar to Me.* Sponsor ID: D6160C00058; EUCTR2005-004032-48. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004032-48, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

255. EU-CTR 2006. *Estudio DURABLE.* Sponsor ID: F3Z-US-IOOV; EUCTR2005-004963-42. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004963-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

256. EU-CTR 2006. *STUDY OF PITAVASTATIN 4 MG vs. ATORVASTATIN 20 MG (FOLLOWING UP-TITRATION) IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND COMBINED DYSLIPIDEMIA.* Sponsor ID: NK-104-305; EUCTR2005-001038-34. Kowa Research Europe Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001038-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

257. EU-CTR 2006. *A multicenter, open label, extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of RO4389620 in type 2 diabetic patients from studies BM18248 or BM18249.* Sponsor ID: NC19794; EUCTR2005-004268-21. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004268-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

258. EU-CTR 2006. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5).* Sponsor ID: NN2211-1697; EUCTR2005-003415-71. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003415-71, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

259. EU-CTR 2006. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, five parallel groups study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (1mg, 5mg and 10mg administered orally once daily) over 12 weeks as ad.* Sponsor ID: 1218.6;

EUCTR2005-004597-24. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004597-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

260. EU-CTR 2006. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Insulin in Subjects with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: SYR-322-INS-011; EUCTR2005-004671-38. Takeda Global Research & Development Center, Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004671-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

261. EU-CTR 2006. *A Long-Term, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety of SYR110322 (SYR-322) in Subjects with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: SYR-322-OLE-012; EUCTR2005-004672-20. Takeda Global Research & Development Center, Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004672-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

262. EU-CTR 2006. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2).* Sponsor ID: NN2211-1572; EUCTR2005-003417-32. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003417-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

263. EU-CTR 2006. *A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of a fixed combination of fenofibrate and metformin vs rosiglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia.* Sponsor ID: CLF23-01210501; EUCTR2005-006060-63. FOURNIER Laboratories Ireland Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006060-63, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

264. EU-CTR 2006. *A Prospective, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety in Subjects With Type 2 Diabetes Receiving Subcutaneous Basal Insulin and Prandial I.* Sponsor ID: MKC-T1-102; EUCTR2006-000305-35. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000305-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

265. EU-CTR 2006. *A Multicenter, Double-Blind, Placebo and Active Controlled, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin 100mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes Wit.* Sponsor ID: 0431-801; EUCTR2006-001335-22. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001335-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

266. EU-CTR 2006. *Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin.* Sponsor ID: H8O-EW-GWBE; EUCTR2005-005448-21. Eli Lilly and Company Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005448-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

267. EU-CTR 2006. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin to Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Me.* Sponsor ID: 0431-053; EUCTR2006-001392-37. Merck Sharp & Dohme GesmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001392-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

268. EU-CTR 2006. *Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control.* Sponsor ID: ATSK019/D-Pio-109; EUCTR2006-002354-30. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002354-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

269. EU-CTR 2006. *Therapeutic implications of the effects of oral hypoglycaemic therapy on the enteroinsular axis in type 2 diabetes.* Sponsor ID: GLP-1(7-36); EUCTR2005-004748-30. Royal Victoria Hospital Belfast (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004748-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

270. EU-CTR 2006. *A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of a fixed combination of fenofibrate and metformin vs metformin alone in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia* . Sponsor ID: CLF23-01210601; EUCTR2006-000924-15. FOURNIER Laboratories Ireland Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000924-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

271. EU-CTR 2006. *ASSESSMENT OF EFFECTS OF A 12-MONTH TREATMENT WITH METFORMIN ON INSULIN ACTION AND SECRETION IN WOMEN WITH PRIOR GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (GDM).* Sponsor ID: Guid/05/Met-GDM/001; EUCTR2005-000899-40. GUIDOTTI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000899-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

272. EU-CTR 2006. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with Vildagliptin 100 mg qd to Placebo as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes I.* Sponsor ID: CLAF237A23103; EUCTR2006-001138-42. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001138-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

273. EU-CTR 2006. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with Vildagliptin 100 mg qd or Metformin 1500 mg daily in Elderly Drug Naïve Patients wi.* Sponsor ID: CLAF237A2398; EUCTR2006-002466-19. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002466-19, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

274. EU-CTR 2006. *COMPARISON OF TWO THERAPEUTIC STRATEGIES FOR TREATING TYPE 2 DIABETIC PATIENTS POORLY CONTROLLED WITH BASAL INSULIN ASSOCIATED WITH ORAL ANTIDIABETIC DRUGS.* Sponsor ID: HMR1964A/4002; EUCTR2005-002614-38. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002614-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

275. EU-CTR 2006. *Inhaled pre-prandial human insulin with the AERx® iDMS plus metformin versus rosiglitazone plus metformin in type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN1998-1390; EUCTR2006-000796-15. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000796-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

276. EU-CTR 2006. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, five parallel group study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (0.5 mg, 2.5 mg and 5.0 mg*

*administered orally once daily) over 12 week.* Sponsor ID: 1218.5; EUCTR2006-002311-27. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002311-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

277. EU-CTR 2006. *A randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study to compare the effect of 24 weeks treatment with a fixed combination therapy of vildagliptin and metformin to the individual monothe.* Sponsor ID: CLMF237A2302includingamd2; EUCTR2006-002794-51. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002794-51, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

278. EU-CTR 2006. *A single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to assess the effect of vildagliptin on the incretin effect in patients with type 2 diabetes treated with metformin.* Sponsor ID: CLAF237A2387; EUCTR2006-001219-31. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001219-31, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

279. EU-CTR 2006. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of the Combination of SYR-322 (SYR110322) and Pioglitazone HCl (ACTOS®) in Subjects with Type* . Sponsor ID: 01-05-TL-322OPI-001; EUCTR2006-000694-30. Takeda Europe Research & Development Centre Ltd., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000694-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

280. EU-CTR 2006. *A Multi-center, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Panel Study to Assess the Safety, Tolerability, and Glucose-Lowering Efficacy of MK-0893 in Patients With Type 2 Diabetes Me.* Sponsor ID: 0893-005; EUCTR2005-003869-17. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003869-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

281. EU-CTR 2006. *Treatment Strategies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Achieving Glycemic Control while on Therapy with Premixed Insulin Analogues andMetformin.* Sponsor ID: F3Z-VI-S019; EUCTR2006-003076-35. Eli Lilly and Company Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003076-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

282. EU-CTR 2006. *Double-blind, randomized, multicenter, parallel-group study to evaluate the effects of pioglitazone on metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes treated with metformin.* Sponsor ID: PIOc/LAN07/TIF; EUCTR2006-000725-54. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000725-54, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

283. EU-CTR 2006. *Ensayo PRIME DT2.* Sponsor ID: F3Z-MC-IOOX; EUCTR2006-002519-28. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002519-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

284. EU-CTR 2006. *An evaluation of the safety and effectiveness of combination therapy using the thiazolidinedione pioglitazone alongside insulin in type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: RAE04; EUCTR2006-001982-41. Bradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001982-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

285. EU-CTR 2006. *Impact of exercise training and insulin treatment in patients with type 2 diabetes treated with metformin.* Sponsor ID: 34973328; EUCTR2006-003269-15. Karolinska University hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003269-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

286. EU-CTR 2006. *TARGET GLYCEMIC CONTROL AND THE INCIDENCE OF DOCUMENTED SYMPTOMATIC HYPOGLYCEMIA IN INSULIN NAÏVE SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES FAILING ON ORAL HYPOGLYCEMIC AGENT(S) AND TREATEDWITH LANTUS (INSUL.* Sponsor ID: LANTU-C-00579; EUCTR2006-000324-13. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000324-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: duplikat.

287. EU-CTR 2006. *"A Multi-Center, Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Denagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus".* Sponsor ID: DPB107246; EUCTR2006-002157-79. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-

002157-79, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

288. EU-CTR 2006. *Long term double blind comparison of gliclazide MR (30 to 120 mg daily per os) and rosiglitazone (4 to 8 mg daily per os) given in combination with metformin in type 2 diabetic patients.A 2-year in.* Sponsor ID: CL3-05702-013; EUCTR2006-001240-30. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001240-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

289. EU-CTR 2006. *A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, dose-response, multicentre, multinational study evaluating the efficacy and safety of AVE2268 administered either twice daily (breakf.* Sponsor ID: DRI6738; EUCTR2006-001843-74. Sanofi-Synthelabo Recherche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001843-74, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

290. EU-CTR 2006. *A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERA®) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUS®) IN PATIE.* Sponsor ID: A2171084; EUCTR2006-004421-28. Anonymus. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004421-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

291. EU-CTR 2006. *Effect of Prandial Treatment with Insulin Glulisine compared to Regular Human Insulin on Postprandial Endothelial Function and Microvascular Stress in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: APIDR_L_01896; EUCTR2006-005127-42. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005127-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

292. EU-CTR 2006. *Long term effects of DPP-IV inhibitor treatment on the secretion and action of the incretin hormones in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: 1502; EUCTR2006-002950-32. Gentofte University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002950-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

293. EU-CTR 2006. *A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin in Combination with Metformin or Technos.* Sponsor ID: MKC-TI-103; EUCTR2006-002245-36. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002245-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

294. EU-CTR 2006. *LIMIT.* Sponsor ID: LIMITphase2version1.0; EUCTR2006-005772-41. investigator-driven research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005772-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

295. EU-CTR 2006. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study evaluating the safety and pharmacokinetics of 5 and 10 µg AVE0010 single doses and the efficacy, safety and pharmacokinetics of A.* Sponsor ID: PDY6797; EUCTR2006-003138-13. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003138-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

296. EU-CTR 2007. *A Phase IIb/III Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK-0364 in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM).* Sponsor ID: 0364-011; EUCTR2006-002544-28. Merck & Co. Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002544-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

297. EU-CTR 2007. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Studythe Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin (MK-0431) to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inade.* Sponsor ID: 0431-051; EUCTR2006-005051-15. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005051-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

298. EU-CTR 2007. *A study to examine the influence of repaglinide on the 'incretin effect' and oxidative damage associated with postprandial.* Sponsor ID: Cru001-06; EUCTR2006-005331-25. Swansea NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005331-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

299. EU-CTR 2007. *Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic* . Sponsor ID: H8O-SB-GWBN(a); EUCTR2006-001938-41. Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001938-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

300. EU-CTR 2007. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxaglip.* Sponsor ID: CV181039; EUCTR2006-000006-23. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000006-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

301. EU-CTR 2007. *Randomized, controlled, parallel-group study to investigate the clinical effictiveness of early insulin treatment in patients with latent autoimmune diabetes in adults [LADA]*. Sponsor ID: S06GenMed601; EUCTR2006-004662-14. Swansea NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004662-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

302. EU-CTR 2007. *A Dose-Ranging Study of GSK189075 versus Placebo in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Subjects taking Metformin.* Sponsor ID: KG2107735; EUCTR2006-004695-12. GlaxoSmithKline Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004695-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

303. EU-CTR 2007. *Effects of a Pioglitazone/ Metformin Fixed Combination in Comparison to Metformin in Combination with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia.* Sponsor ID: ATSK024(D-Pio-114); EUCTR2006-004455-37. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004455-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

304. EU-CTR 2007. *A multi-national, open-labelled, randomised, parallel group, 4 week run-in and 26 weeks treat-to-target comparison of biphasic insulin aspart 30 once daily versus insulin glargine once daily both i.* Sponsor ID: BIAsp-1731; EUCTR2006-003288-29. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003288-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

305. EU-CTR 2007. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: 0431-049; EUCTR2007-000019-27. Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000019-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

306. EU-CTR 2007. *Et ikke blindet randomiseret forsøg på effekten af metformin vs.metformin og p-piller vs. p-piller på glukosetolerance, insulinresistens, væksthormon og cortisol metabolisme ved polycystisk ova.* Sponsor ID: PCOS,metforminogp-piller2006; EUCTR2006-004763-57. Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004763-57, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

307. EU-CTR 2007. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RIVOGLITAZONE AS MONOTHERAPY TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS.* Sponsor ID: CS0011-A-U301; EUCTR2006-005047-28. DAIICHI SANKYO PHARMA DEVELOPMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005047-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

308. EU-CTR 2007. *Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos para demostrar el efecto de 12 semanas de tratamiento con una combinación inicial 100 mg de Vildagliptina qd y 1.000 mg de metf.* Sponsor ID: CLAF237A23122; EUCTR2006-005969-18. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005969-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

309. EU-CTR 2007. *Multicenter, open, pragmatic, randomized trial comparing the efficacy of 3 different lifestyle interventions after addition of sitagliptin to patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequ.* Sponsor ID: 0431-078; EUCTR2007-000755-33. Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

310. EU-CTR 2007. *An open label, multicenter trial assessing the acceptability of a new fixed dose combination of fenofibrate 80 mg bid and metformin 1000 mg bid in patients with type 2 diabetes (T2DM) and dyslipide.* Sponsor ID: CLF23-01210602; EUCTR2006-002848-28. FOURNIER Laboratories Ireland Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002848-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

311. EU-CTR 2007. *A 1-YEAR, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CP-945,598 IN THE TREATMENT OF OVERWEIGHT, ORAL AGENT-TREATED SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABET.* Sponsor ID: A5351022; EUCTR2006-005192-18. Pfizer Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

312. EU-CTR 2007. *Effects of insulin treatment on postprandial platelet activation in patients with NIDDM.* Sponsor ID: INS-001; EUCTR2006-007031-27. Karolinska Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007031-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

313. EU-CTR 2007. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Determine the Efficacy and Safety of the Addition of SYR-322 25 mg versus Dose Titration from 30 mg to 45 mg of ACTOS® Pioglitazone HCl in Subjects* . Sponsor ID: 01-06-TL-322OPI-004; EUCTR2006-006025-73. Takeda Global Research & Development Centre Limited, (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006025-73, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

314. EU-CTR 2007. *Levemir® in ageing patients with type 2 diabetes A seven-month open-labelled randomised multi-centre two-group parallel trial comparing administration of insulin detemir once daily in the morning.* Sponsor ID: NN304-1808; EUCTR2006-006589-41. Novo Nordisk Pharmaceutique S.A.S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006589-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

315. EU-CTR 2007. *Effect on glycaemic control of liraglutide or exenatide added to metformin, sulphonylurea or a combination of both in subjects with type 2 diabetesA 26-week randomised, open-label, active compara.* Sponsor ID: NN2211-1797; EUCTR2006-006092-21. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006092-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

316. EU-CTR 2007. *A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing SYR-322 Alone and Combination SYR-322 with Pioglitazone versus Placebo on Postprandial Lipids in Subject.* Sponsor ID: SYR-322_301; EUCTR2007-000486-38. Takeda Global Research & Development Centre Ltd., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000486-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

317. EU-CTR 2007. *A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate Weekly Treatment with SYR-472 in Subjects with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 01-06-TL-SYR472-007; EUCTR2007-000240-27. Takeda Global Research & Development Centre Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000240-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

318. EU-CTR 2007. *A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the glucose lowering effect, safety and tolerability of a 24 week treatment with Vildagliptin 100 mg o.a.d. versus place.* Sponsor ID: CLAF237ADE02; EUCTR2007-000538-37. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000538-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

319. EU-CTR 2007. *A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Multinational Study to Assess Glycemic Control with Rimonabant in Comparison with Glimepiride over 1 Year in Overweight/Obese Type 2 Diabeti.* Sponsor ID: EFC10007; EUCTR2006-005385-39. sanofi-aventis recherche et developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005385-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

320. EU-CTR 2007. *The COMPLETE T2D Trial.* Sponsor ID: F3Z-MC-IOOY; EUCTR2007-002150-39. Eli Lilly and Company Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002150-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

321. EU-CTR 2007. *Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ranging phase 2 study to investigate efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of the DPP-IV inhibitor RO4876904 in patient.* Sponsor ID: BC20779; EUCTR2007-

001257-25. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001257-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

322. EU-CTR 2007. *Estudio PERSISTENT.* Sponsor ID: F3Z-MC-IOPE; EUCTR2007-002418-20. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002418-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

323. EU-CTR 2007. *A Phase 2A, Randomized, Placebo-controlled, Parallel group, Multiple-dose study to evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 12-week oral administration of PF-00734200 tablets to subjects w.* Sponsor ID: A7941005; EUCTR2007-001922-28. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001922-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

324. EU-CTR 2007. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo and Active Comparator Controlled Dose Range Finding Study in MK-0893 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: 0893-008; EUCTR2007-001691-36. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001691-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

325. EU-CTR 2007. *Weight gain, eating patterns, and development of body composition during initiation of basal insulin therapy.* Sponsor ID: N-ISP-1; EUCTR2007-000353-65. University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000353-65, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

326. EU-CTR 2007. *A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Pat.* Sponsor ID: 0431-066; EUCTR2007-004137-42. Merck Sharp & Dohme GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004137-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

327. EU-CTR 2007. *A prospective, single center, double blind, placebo controlled study of adipocytokines, adipose tissue gene expression and hepatic insulin clearance in the therapeutic response to vildagliptin in man.* Sponsor ID: CLAF237ADE03; EUCTR2007-003370-26. Charite Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003370-26, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: duplikat.

328. EU-CTR 2007. *EUCTR2007-003393-25.* Sponsor ID: LANTU_L_02673. sanofi-aventis, s.r.o. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003393-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

329. EU-CTR 2007. *A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxaglipti.* Sponsor ID: D1680C00001; EUCTR2007-003998-55. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

330. EU-CTR 2007. *Ensayo clínico abierto y aleatorizado con tres grupos paralelos con ajuste de dosis y 16 semanas de tratamiento para comparar la administración una vez al día de insulina SIAC 30(B), SIAC 45(B) e .* Sponsor ID: NN5401-1791; EUCTR2007-002476-33. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002476-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

331. EU-CTR 2007. *A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, allin combination with metf.* Sponsor ID: NN5401-1792; EUCTR2007-002462-35. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002462-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

332. EU-CTR 2007. *A phase IIa, placebo controlled, randomized, cross-over study to evaluate the effects of DM-83 on a meal tolerance test in subjects with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: DM-83-07; EUCTR2007-004837-41. DiaMedica Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004837-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

333. EU-CTR 2007. *The effect of insulin detemir on energy balance, postprandial nutrient handling, body fat distribution,and adipose tissue metabolism and gene expression in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: EC/2007/49/PGMS; EUCTR2007-003085-17. University of Surrey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003085-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

334. EU-CTR 2007. *A 12-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of MTP Inhibitor JNJ-16269110.* Sponsor ID: R256918DIA2001; EUCTR2007-000031-26. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000031-26, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

335. EU-CTR 2008. *A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK-0431A (A Fixed-DOse Combination Tablet of Sitagliptin and M.* Sponsor ID: 0431-068; EUCTR2007-002218-21. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002218-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

336. EU-CTR 2008. *A Phase 1, Repeated Single-Dose, Double Blind, Randomized Five Treatment Controlled Safety and Pharmacological Response Evaluation Trial of MKC253 Inhalation Powder in Adult Male and Postmenopausal.* Sponsor ID: MKC-253-002; EUCTR2007-003430-42. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003430-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

337. EU-CTR 2008. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient* . Sponsor ID: 1218.18; EUCTR2007-002450-28. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002450-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

338. EU-CTR 2008. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient* . Sponsor ID: 1218.17; EUCTR2007-002457-24. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002457-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

339. EU-CTR 2008. *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two ye.* Sponsor ID: 1218.20; EUCTR2007-004585-40. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004585-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

340. EU-CTR 2008. *Comparación de un régimen de insulina lispro premezclada (proporción baja, 25/75.* Sponsor ID: F3Z-EW-S020; EUCTR2007-005061-36. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005061-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

341. EU-CTR 2008. *The effect of Exenatide on satiety, metabolic parameters and regional brain activation in response to nutrient ingestion in Type 2 diabetes.* Sponsor ID: Scope; EUCTR2007-005534-36. King's College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005534-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

342. EU-CTR 2008. *A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapaglif.* Sponsor ID: D1690C00004; EUCTR2007-005220-33. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

343. EU-CTR 2008. *Effekten af metformin versus placebo samt tre insulinanalog regimer med variende postprandial glukose regulation på carotis intima media tykkelse hos patienter med type 2 diabetes – et randomiseret.* Sponsor ID: CIMT; EUCTR2007-006665-33. CIMT group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006665-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

344. EU-CTR 2008. *Effekten af Nexium og Cardi 04- Yoghurt på insulin sekretion og -virkning samt CVD risikofatorer associeret med insulinresistens syndromet for*

*patienter med type 2 diabetes - Et randomiseret, dobb.* Sponsor ID: 15852; EUCTR2007-004052-37. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004052-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

345. EU-CTR 2008. *A phase IIa, placebo controlled, randomized, cross-over study to evaluate the effects of DM-99 on a meal tolerance test in subjects with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: DM-99-07; EUCTR2007-005744-24. DiaMedica Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005744-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

346. EU-CTR 2008. *A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0893 in Combination With Sitagliptin or in Combination With Me.* Sponsor ID: 0893-015; EUCTR2007-006074-28. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006074-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

347. EU-CTR 2008. *Effect of glicemia normalization in fasting conditions by insulinic intensive treatment on frequency of restenosis after periferic angioplastic in patients affected by diabetes mellitus type II.* Sponsor ID: LIMBISCHEMIA; EUCTR2008-000686-30. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000686-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

348. EU-CTR 2008. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RIVOGLITAZONE AS MONOTHERAPY TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS.* Sponsor ID: CS0011-A-U302; EUCTR2007-005263-97. DAIICHI SANKYO PHARMA DEVELOPMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005263-97, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

349. EU-CTR 2008. *Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea.* Sponsor ID: H80-MC-GWBR; EUCTR2007-002957-22. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002957-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

350. EU-CTR 2008. *An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformi.* Sponsor ID: D1680C00002; EUCTR2007-006095-11. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

351. EU-CTR 2008. *A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy wh.* Sponsor ID: D1690C00006; EUCTR2007-007540-10. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

352. EU-CTR 2008. *A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF 12-WEEK ADMINISTRATION OF PF-00734200 TO SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS* . Sponsor ID: A7941006; EUCTR2007-007588-26. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007588-26, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

353. EU-CTR 2008. *Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with m.* Sponsor ID: NN9535-1821; EUCTR2007-003956-12. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003956-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

354. EU-CTR 2008. *Effect of prandial treatment with insulin VIAjectTM compared to regular human insulin and insulin lispro on postprandial endothelial function and microvascular stress in type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: VIAject-15J; EUCTR2008-001184-11. Biodel Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001184-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

355. EU-CTR 2008. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabete.* Sponsor ID: 0431-803; EUCTR2007-000145-35. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

356. EU-CTR 2008. *The effect of liraglutide compared to sitagliptin, both in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes.A 26-week, randomised, open-label, active comparator, three-armed, parallel-.* Sponsor ID: NN2211-1860; EUCTR2007-003937-17. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003937-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

357. EU-CTR 2008. *A randomized, double blind, placebo controlled study evaluating the glycemic effect of rimonabant added to metformin in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin monoth.* Sponsor ID: EFC10518; EUCTR2007-004833-40. sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004833-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

358. EU-CTR 2008. *A randomized, open-label, active-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 versus exenatide on top of metform.* Sponsor ID: EFC6019; EUCTR2007-005883-28. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005883-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

359. EU-CTR 2008. *A multicenter, randomized, open label,active-comparatorcontrolled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to exenatide in patients with type 2.* Sponsor ID: BC21625; EUCTR2008-001856-36. ROCHE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001856-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

360. EU-CTR 2008. *Effects of ezetimibe in association with statins on postprandial lipemia in type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: 239/2007; EUCTR2008-000824-20. UNIVERSITA` DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000824-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

361. EU-CTR 2008. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of metformin in patients with* . Sponsor ID: EFC6014; EUCTR2007-005880-80. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005880-80, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

362. EU-CTR 2008. *A Phase IIb/III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose- Range Finding Clinical Trial of MK-0941 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control o.* Sponsor ID: 0941-007; EUCTR2008-002121-36. MSD Finland Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002121-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

363. EU-CTR 2008. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in pat.* Sponsor ID: EFC6015; EUCTR2007-005881-11. Sanofi-Aventis Recherche&Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

364. EU-CTR 2008. *Veränderungen der endogenen Insulin- und Glukagonsekretion während einer basalen Insulin-Substitution.* Sponsor ID: 08-BO-LSBE; EUCTR2008-002117-46. Medizinische Klinik I, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002117-46, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

365. EU-CTR 2008. *Impact of Pioglitazone, Metformin and the combination of both on cardiovascular risk in insulin-treated patients with Type 2 diabetes – The PIOcomb Study.* Sponsor ID: DE-PIO-028; EUCTR2007-006706-14. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006706-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

366. EU-CTR 2008. *Superiority study of insulin glargine over sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes treated with metformin and not adequately controlled.* Sponsor ID: LANTU_C_02761; EUCTR2008-000516-32. sanofi aventis

Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000516-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

367. EU-CTR 2008. *Combination therapy of insulin glargine and sitagliptin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled by a previous treatment with metformin and either insulin glargine or sitagliptin* . Sponsor ID: EXT_LANTU_C_02761; EUCTR2008-000521-19. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000521-19, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

368. EU-CTR 2008. *A 4-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Evaluate The Efficacy and Safety of Saxagliptin in Comparison to Placebo as Add-on Treatment to Metformin XR in* . Sponsor ID: CV181-066; EUCTR2008-000976-26. BRISTOL-M.SQUIBB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000976-26, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

369. EU-CTR 2008. *A 52 Week Randomized, Double-Blind, Multicenter, Mechanistic Study with a 24 Week Open-Label Follow-Up to Evaluate the Effect of AVANDIA™ on Bone in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: AVD111179; EUCTR2008-002301-38. GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

370. EU-CTR 2008. *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind t.* Sponsor ID: 1245.10; EUCTR2008-000641-54. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

371. EU-CTR 2008. *Superioridad de insulina glargina Lantus frente a NPH.* Sponsor ID: LANTU_C_02762; EUCTR2007-006640-22. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006640-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

372. EU-CTR 2008. *A randomised placebo-controlled trial of metformin on progression of carotid atherosclerosis in non-diabetic patients with cardiovascular disease treated with conventional risk reducing agents.* Sponsor ID: GlaMet1; EUCTR2008-002169-30. Greater Glasgow Health Board, Research and Development Department (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002169-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

373. EU-CTR 2008. *A Randomized Trial Comparing Exenatide with Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine With or Without Oral Antihyperglycemic Medications.* Sponsor ID: H8O-US-GWCO; EUCTR2008-003843-36. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003843-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

374. EU-CTR 2008. *Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection versus Metformin, DipeptidylPeptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: H80-MC-GWCH; EUCTR2008-000854-11. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000854-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

375. EU-CTR 2008. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in two titration regimens on top of* . Sponsor ID: EFC10743; EUCTR2008-001002-16. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001002-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

376. EU-CTR 2008. *A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to sitagliptin and p.* Sponsor ID: BC21713; EUCTR2008-001854-42. F.Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001854-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

377. EU-CTR 2008. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to placebo, in patients with type 2 diabetes m.* Sponsor ID: BC20963; EUCTR2008-001744-39. F.Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-

001744-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

378. EU-CTR 2008. *Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study.* Sponsor ID: 2008DM05; EUCTR2008-004790-18. University of Dundee (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004790-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

379. EU-CTR 2008. *A 26 week randomised, open labelled, parallel group, multi-national, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin* . Sponsor ID: NN304-3511; EUCTR2008-001050-40. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

380. EU-CTR 2008. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Co-Administration of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: MK0431C-102; EUCTR2008-003640-11. MERCK &amp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

381. EU-CTR 2008. *A multicenter, double-blind, randomized study to compare the efficacy of 24 weeks treatment with fixed combination therapy of vildagliptin and metformin (25/1000 mg bid) versus metformin monotherap.* Sponsor ID: CLMF237A2309; EUCTR2008-001246-21. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001246-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

382. EU-CTR 2008. *The effect of metformin on weight and cardiovascular risk markers in abdomenally obese subjects with impaired fasting glucose previously treated for 12 months with either rimonabant or placebo.* Sponsor ID: METIGT2008; EUCTR2008-004497-40. Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004497-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

383. EU-CTR 2008. *Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis.* Sponsor ID: Nauck-2008-1; EUCTR2008-

001663-11. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

384. EU-CTR 2008. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of BI 1356 2.5 mg + metformin* . Sponsor ID: 1218.46; EUCTR2008-001640-40. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001640-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

385. EU-CTR 2008. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3b Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin in Combination with Metformin in Subjects with* . Sponsor ID: CV181-057; EUCTR2008-001089-10. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001089-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

386. EU-CTR 2008. *Impact of Insulin Glargine compared to Insulin Detemir in combination with Metformin (BOT) on prandial beta cell function and overall metabolic control in type 2 diabetic patients with insufficient.* Sponsor ID: LANT_001; EUCTR2007-006109-26. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006109-26, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

387. EU-CTR 2008. *METFORMIN VS PLACEBO IN NEWLY DIAGNOSED TYPE 1 DIABETES MELLITUS.* Sponsor ID: FARM7ESACX; EUCTR2008-005797-12. AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE POLICLINICO CONSORZIALE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005797-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

388. EU-CTR 2008. *A multi-center, double-blind, randomized, parallel group, placebo-controlled 12-week study to investigate glycemic parameters of efficacy, safety/ tolerability and pharmacokinetics of five dose lev.* Sponsor ID: BC21587; EUCTR2008-001249-24. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001249-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

389. EU-CTR 2008. *Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY).* Sponsor ID: GWT-2008-1; EUCTR2008-006860-12. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006860-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

390. EU-CTR 2008. *The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, parallel-group.* Sponsor ID: NN2211-1842; EUCTR2007-005317-19. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005317-19, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

391. EU-CTR 2009. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to placebo in obese patients with type 2 diabe.* Sponsor ID: BC22092; EUCTR2008-005809-20. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005809-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

392. EU-CTR 2009. *Does metformin improve pregnancy outcomes [ incidence of LGA (≥90% birth weight centile) babies onset of maternal Gestational Diabetes, hypertension, PET, shoulder dystocia, admission to SCBU) in o.* Sponsor ID: WCH/2008/001; EUCTR2008-005892-83. Epsom and St Helier University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005892-83, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

393. EU-CTR 2009. *Single center, exploratoric, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and tolerability of vinpocetine in patients with non-proliferative diabetic retinopathy.* Sponsor ID: 70242; EUCTR2008-005032-33. Gedeon Richter Plc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005032-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

394. EU-CTR 2009. *A 24-week, Multi-centre, International, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase III Study with a 78-week Extension Period to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Comb.* Sponsor ID: D1690C00012; EUCTR2008-004913-93. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

395. EU-CTR 2009. *A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Arm Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0941 Compared to Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabe.* Sponsor ID: 0941-017; EUCTR2008-005616-40. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005616-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

396. EU-CTR 2009. *TRATAMIENTO CON METFORMINA EN NIÑOS OBESOS NO DIABÉTICOS CON HIPERINSULINEMIA.* Sponsor ID: ECO07/90882; EUCTR2007-007118-12. Emilio Garcia Garcia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007118-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

397. EU-CTR 2009. *"Effect of glimepiride on glycemic control in patients with typ 2 diabetes treated with insulin and metfromin"*. Sponsor ID: Adr123; EUCTR2008-001092-29. Karolinska Institutet, Department of Clinical Sciences, Danderyd Hospital. Division of internal medi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001092-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

398. EU-CTR 2009. *A multi-center, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and long-term safety of vildagliptin modified release (MR) as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: CLAF237B2224; EUCTR2008-004722-16. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

399. EU-CTR 2009. *Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions.* Sponsor ID: H9X-MC-GBCK; EUCTR2008-005128-10. Eli Lilly and Company - Indianapolis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005128-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

400. EU-CTR 2009. *A placebo-controlled trial of insulin therapy with or without adjuvant metformin in patients with cystic fibrosis-related diabetes.* Sponsor ID: CF200901; EUCTR2009-009875-37. Staf Longziekten (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009875-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

401. EU-CTR 2009. *A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of LY2428757 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: ProtocolI1I-MC-GECD; EUCTR2008-004207-63. Eli Lilly and Company, Indianapolis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004207-63, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

402. EU-CTR 2009. *A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metform.* Sponsor ID: D1690C00007; EUCTR2008-004916-12. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

403. EU-CTR 2009. *A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: 1245.24; EUCTR2008-007938-21. Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

404. EU-CTR 2009. *A Comparison of Adding Exenatide with Switching to Exenatide in Patients with Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control with Sitagliptin plus Metformin.* Sponsor ID: H8O-CR-GWDK; EUCTR2008-006317-25. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006317-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

405. EU-CTR 2009. *The effect of exenatide compared to insulin glargine on cardiac function and metabolism in type 2 diabetic patients with congestive heart failure (NYHA II).* Sponsor ID: DC2008exe001; EUCTR2008-005325-10. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005325-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

406. EU-CTR 2009. *A multi-center, randomized, open-label, active-controlled study to compare the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic.* Sponsor ID: BC20965; EUCTR2008-001855-23. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001855-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

407. EU-CTR 2009. *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabe.* Sponsor ID: CLAF237A23118; EUCTR2008-005012-41. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005012-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

408. EU-CTR 2009. *Ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado con placebo para estudiar la seguridad y la eficacia de la adición de sitagliptina (MK-0431) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que pr.* Sponsor ID: 0431C-128; EUCTR2008-006720-62. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

409. EU-CTR 2009. *Ensayo clínico de fase IIa, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y con tratamiento activo, cruzado para estudiar la seguridad y la eficacia de MK-3577 en pacientes con diabetes melli.* Sponsor ID: 3577-009; EUCTR2009-009517-18. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009517-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

410. EU-CTR 2009. *Multi-center, randomized, double-blind, 5-arm parallel group, placebo controlled 4 week study to investigate the safety, tolerability and efficacy of two doses each (near to maximum tolerated dose .* Sponsor ID: BP21850; EUCTR2008-001122-13. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001122-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

411. EU-CTR 2009. *Health Assessment, Patient treatment satisfaction and Quality-of-Life in insulin-naive type 2 diabetes Patients uncontrolled on OHA treatment initiating basal insulin therapy with either insulin gl.* Sponsor ID: LANTU_L_04079; EUCTR2009-010913-59. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010913-59, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

412. EU-CTR 2009. *TECOS.* Sponsor ID: 0431-082; EUCTR2008-006719-20. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

413. EU-CTR 2009. *EMPLEO DE METFORMINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 USE OF METFORMIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.* Sponsor ID: HSJD-MET-DM1; EUCTR2009-010707-92. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010707-92, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

414. EU-CTR 2009. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.5 mg Saxagliptin, PO, BID, in Combination with Metformin in Subje.* Sponsor ID: CV181-080; EUCTR2009-010224-25. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010224-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

415. EU-CTR 2009. *A phase III randomised, double-blind parallel group extension study to investigate the safety and efficacy of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 50.* Sponsor ID: 1218.52; EUCTR2008-008494-59. Boehringer Ingelheim bv (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008494-59, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

416. EU-CTR 2009. *A Randomized Trial Comparing two therapies.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDM; EUCTR2009-009500-39. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009500-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

417. EU-CTR 2009. *A 26-week, randomised, open-labelled, two-arm, parallel-group, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) twice daily (BID) with biphasic ins.* Sponsor ID: NN5401-3592;

EUCTR2008-005768-15. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005768-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

418. EU-CTR 2009. *Aditive effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: 2008MZ09B; EUCTR2009-011106-42. Institute for Clinical and Experimental Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011106-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

419. EU-CTR 2009. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in.* Sponsor ID: SYR-322_305; EUCTR2008-007444-34. Takeda Global Research & Development Centre Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007444-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

420. EU-CTR 2009. *A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study ofLinagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic pa.* Sponsor ID: 1218.36; EUCTR2008-008296-33. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008296-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

421. EU-CTR 2009. *Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la albiglutida en comparación con la insulina en sujetos con diabetes* . Sponsor ID: GLP112754; EUCTR2008-007661-24. GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007661-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

422. EU-CTR 2009. *Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de la albiglutida administrada en combinación con pioglitaz.* Sponsor ID: GLP112755; EUCTR2008-007662-37. GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007662-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

423. EU-CTR 2009. *A Phase II, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multiple-Dose Clinical Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of SRT2104 in Type 2 Diabetic Human Subjects.* Sponsor ID: SRT-2104-005; EUCTR2009-010720-26. Sirtris Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010720-26, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

424. EU-CTR 2009. *A 12-week multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group adaptive design study to evaluate the efficacy on blood glucose control and safety of five doses of LCQ908 (2, 5.* Sponsor ID: CLCQ908A2203; EUCTR2009-009888-60. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009888-60, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

425. EU-CTR 2009. *A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combinatio.* Sponsor ID: NN1250-3579; EUCTR2008-005776-27. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

426. EU-CTR 2009. *A 52-week randomised, controlled, open label,multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolu.* Sponsor ID: NN1250-3582; EUCTR2008-005777-35. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005777-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

427. EU-CTR 2009. *A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin.* Sponsor ID: NN1250-3668; EUCTR2008-005771-10. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

428. EU-CTR 2009. *A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Ty.* Sponsor ID: D1680L00002; EUCTR2009-012816-41. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

429. EU-CTR 2009. *A double-blind two part placebo-controlled study consisting of a single ascending and multiple-dose tolerance study of peroral insulin in patients with Type 2 diabetes.* Sponsor ID: ORA2; EUCTR2009-010660-42. BOWS Pharmaceuticals AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010660-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

430. EU-CTR 2009. *A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of JTT-130 Administered Twice Daily for 24 Weeks in Tre.* Sponsor ID: AT130-G-08-006; EUCTR2009-011965-10. Akros Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011965-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

431. EU-CTR 2009. *Dose Finding, Safety and Efficacy of Monthly Subcutaneous Canakinumab Administration for the Treatment of Hyperglycemia in Metformin Monotherapy Treated Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: CACZ885I2202; EUCTR2009-009889-13. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009889-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

432. EU-CTR 2009. *Efficacy of Once-Weekly Exenatide versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Metformin Alone or in Combination with Sulphonylurea.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDL; EUCTR2009-010830-23. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010830-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

433. EU-CTR 2009. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of SLV337 in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Mo.* Sponsor ID: S337.2.001; EUCTR2009-011589-27. Laboratoires Fournier S.A. A Solvay Pharmaceuticals company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011589-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

434. EU-CTR 2009. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin/PHX1149T in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medicat.* Sponsor ID: PHX1149-PROT302; EUCTR2008-008974-30. Phenomix Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008974-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

435. EU-CTR 2009. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glim.* Sponsor ID: GLP112757; EUCTR2008-007664-42. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007664-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

436. EU-CTR 2009. *The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease.* Sponsor ID: DSSita-02; EUCTR2009-012776-27. Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and University of Cambridge (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

437. EU-CTR 2009. *A randomised double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group study investigating the efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy* . Sponsor ID: 1218.62; EUCTR2009-013549-27. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013549-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

438. EU-CTR 2009. *Treatment of LADA.* Sponsor ID: BALAD; EUCTR2008-007945-29. Institute of Cancer research and molecular medicine. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007945-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

439. EU-CTR 2009. *A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Pati.* Sponsor ID: D1680L00003; EUCTR2009-012775-10. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012775-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

440. EU-CTR 2009. *A Phase IIb, double-blind, parallel group, multi-centre, dose-finding study to investigate the efficacy and safety of 4 doses of MP-513 when added to ongoing metformin monotherapy in subjects with* . Sponsor ID: MP-513-E07; EUCTR2008-008732-84. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008732-84, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

441. EU-CTR 2009. *A randomized,placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 dia.* Sponsor ID: EFC10781; EUCTR2008-007335-40. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007335-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

442. EU-CTR 2009. *A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN5401-3590; EUCTR2009-011271-78. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

443. EU-CTR 2009. *A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine, both in combination with oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN5401-3593; EUCTR2008-005767-34. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005767-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

444. EU-CTR 2009. *A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin 5 mg administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with* . Sponsor ID: 1218.61; EUCTR2009-013289-20. Boehringer Ingelheim France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013289-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

445. EU-CTR 2009. *A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflo.* Sponsor ID: D1690C00010;

EUCTR2009-012806-37. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

446. EU-CTR 2009. *A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic.* Sponsor ID: EFC10780; EUCTR2008-007334-22. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

447. EU-CTR 2009. *A Phase II, 12-Week Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof of Concept Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect On Glycemic Control of P1736-05 in Subjects wi.* Sponsor ID: P1736-05/34/09; EUCTR2009-016382-29. Piramal Life Sciences Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016382-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

448. EU-CTR 2009. *Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients – Investigation on Postprandial Excursions of Proinsulin and PAI-1 Levels.* Sponsor ID: SAN-FORST-001; EUCTR2009-015993-37. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015993-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

449. EU-CTR 2009. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Sitagliptin-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Rena.* Sponsor ID: PHX1149-PROT306; EUCTR2009-012213-22. Phenomix Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

450. EU-CTR 2009. *Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in combination with metformin in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: DM-UMCU-01; EUCTR2009-010967-18. University Medical Centre Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010967-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

451. EU-CTR 2009. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic p.* Sponsor ID: 1245.33; EUCTR2009-013668-38. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013668-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

452. EU-CTR 2009. *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Background Treatment wit.* Sponsor ID: DUT-MD-303; EUCTR2009-012597-13. Forest Research Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012597-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

453. EU-CTR 2009. *A 4-month, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-Controlled, Multi-centre, Parallel-Group study, with an Optional 2-Month Extension, to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of AZD1656.* Sponsor ID: D1020C00009; EUCTR2009-012612-41. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012612-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

454. EU-CTR 2009. *An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic and Blood Pressure (BP) Control* . Sponsor ID: MB102035; EUCTR2009-010221-39. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

455. EU-CTR 2009. *BEGIN™*. Sponsor ID: NN1250-3718; EUCTR2009-011399-31. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011399-31, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

456. EU-CTR 2010. *A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ 28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 28431754DIA3008; EUCTR2009-012140-16. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012140-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

457. EU-CTR 2010. *A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN1250-3672; EUCTR2009-010662-28. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

458. EU-CTR 2010. *A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2599506 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Diet and Exercise, with or without Metformin Estudio de fa.* Sponsor ID: I2Q-MC-GMAH; EUCTR2009-014958-16. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014958-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

459. EU-CTR 2010. *A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Once-Daily KRP-104 in Patients with Type 2 Diabetes with Inadequate Glycemic Control on Metformin* . Sponsor ID: 0104-005; EUCTR2009-015071-27. ActivX Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015071-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

460. EU-CTR 2010. *Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: AZ-SAX-001; EUCTR2009-016745-25. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016745-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

461. EU-CTR 2010. *Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly versus Liraglutide in subjects with type 2 diabetes and inadequate glycemic control treated with lifestyle modification and oral antidiabetic medications.* Sponsor ID: H8O-MC-GWDE; EUCTR2009-012011-17. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012011-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

462. EU-CTR 2010. *BEGIN*™. Sponsor ID: NN1250-3724; EUCTR2009-011398-33. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

463. EU-CTR 2010. *Estudio en fase 2 de LY2605541 comparado con insulina Glargina para el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.A Phase 2 Study of LY2605541 Compared with Insulin Glargine in the Tre.* Sponsor ID: I2R-MC-BIAC; EUCTR2009-014739-19. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014739-19, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

464. EU-CTR 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX140-B in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: CL004_140; EUCTR2009-016051-22. ChemoCentryx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016051-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

465. EU-CTR 2010. *A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of LY2599506 Given as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: I2Q-MC-GMAJ; EUCTR2009-016007-39. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016007-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

466. EU-CTR 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin as Monotherapy in the Treatment of Subjects Wit.* Sponsor ID: 28431754DIA3005; EUCTR2009-015883-32. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

467. EU-CTR 2010. *A Phase IIa, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Assess the Safety, Tolerability and Activity of Oral SRT2104 Capsules Administered for 28 days to Subjects with Type 2 Di.* Sponsor ID: SRT-2104-011; EUCTR2009-016537-98. Sirtris Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016537-98, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

468. EU-CTR 2010. *Comparison of the impact of biphasic insulin aspart 30(BiAsp30), biphasic insulin aspart 70 (BiAsp 70) and insulin aspart on postprandial glucose and*

*lipid metabolism during two consecutive meals i.* Sponsor ID: ENM-DA-008; EUCTR2008-008486-35. Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008486-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

469. EU-CTR 2010. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients (*Sponsor ID: 1218.63; EUCTR2009-015255-25. Boehringer Ingelheim bv (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015255-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

470. EU-CTR 2010. *A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.* Sponsor ID: D1690C00019; EUCTR2009-017061-28. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

471. EU-CTR 2010. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin, Alogliptin Alone, or Metformin Alone in Subjects with Type 2 D.* Sponsor ID: SYR-322MET_302; EUCTR2009-012652-24. Takeda Global Research and Development Centre Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012652-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

472. EU-CTR 2010. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Center Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medicat.* Sponsor ID: PHX1149-PROT402; EUCTR2009-012663-34. Phenomix Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012663-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

473. EU-CTR 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group,Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with.* Sponsor ID: 28431754DIA3006; EUCTR2009-016525-34. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2009-016525-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

474. EU-CTR 2010. *Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on reduction of oxidative stress and inflammation by blunting interprandial acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabete.* Sponsor ID: 2010-019346-11; EUCTR2010-019346-11. AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DELLA SECONDA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

475. EU-CTR 2010. *A multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to compare the effect of a subcutaneous canakinumab administration to placebo in patients with Impaired Glucose Tolerance or patie.* Sponsor ID: CACZ885I2207; EUCTR2009-016604-23. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016604-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

476. EU-CTR 2010. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SEQUENTIAL DOSE ESCALATION STUDY OF THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF SINGLE SUBCUTANEOUS DOSES OF HM11260C IN ADULT.* Sponsor ID: 10-HM11260C-201; EUCTR2010-019665-28. Hanmi Pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019665-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

477. EU-CTR 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagli.* Sponsor ID: 28431754DIA3012; EUCTR2009-018070-64. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

478. EU-CTR 2010. *A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb tudy to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects wi.* Sponsor ID: D1680L00006; EUCTR2010-019428-30. AstraZeneca Singapore Pte Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019428-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

479. EU-CTR 2010. *A 48-WEEK PHASE II, RANDOMISED, DOUBLE BLINDED PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTRE TRIAL ON LIRAGLUTIDE'S SAFETY, EFFICACY AND ACTION ON LIVER HISTOLOGY AND METABOLISM IN OVERWEIGHT PA.* Sponsor ID: HE2013; EUCTR2009-016761-29. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016761-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

480. EU-CTR 2010. *The Effect of Metformin, an insulin-sensitizing drug, on Breast Cancer Primary Prevention.* Sponsor ID: PLOTINA; EUCTR2009-009921-28. ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009921-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

481. EU-CTR 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type* . Sponsor ID: 28431754DIA3002; EUCTR2009-016366-88. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016366-88, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

482. EU-CTR 2010. *A Phase III, Multicenter, Double-blind, Active-Controlled, 52-Week Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background* . Sponsor ID: DUT-MD-403; EUCTR2009-017524-36. Forest Research Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

483. EU-CTR 2010. *A Phase III, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on a Sulfon.* Sponsor ID: 0431-229; EUCTR2010-018318-62. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

484. EU-CTR 2010. *A 24-week, multicenter, international, randomized (1.* Sponsor ID: LANTU_C_03680; EUCTR2010-018437-21. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018437-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

485. EU-CTR 2010. *Estudio abierto, aleatorizado, con dos ramas paralelas, comparativo de no inferioridad de los efectos de dos dosis de LY2189265 versus insulina glargina sobre el control glucémico en pacientes con* . Sponsor ID: H9X-MC-GBDB; EUCTR2009-014803-30. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014803-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

486. EU-CTR 2010. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by metform.* Sponsor ID: PXL008-002; EUCTR2010-018580-42. Poxel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018580-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

487. EU-CTR 2010. *A 24-week, open, multicenter, comparative study of 2 strategies (including insulin glargine versus premixed insulin) for the therapeutic management of patients with type 2 diabetes failing oral agents.* Sponsor ID: LANTU_C_04589; EUCTR2009-018172-33. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018172-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

488. EU-CTR 2010. *An open-label, randomized, two-arm parallel group study to compare the effects of 4-week QD treatment with lixisenatide or liraglutide on the postprandial plasma glucose in patients with type 2 dia.* Sponsor ID: PDY10931; EUCTR2009-017666-23. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017666-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

489. EU-CTR 2010. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mell.* Sponsor ID: 1245.19; EUCTR2009-016154-40. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016154-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

490. EU-CTR 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Compared With Placebo in the Treatment of Older.* Sponsor ID: 28431754DIA3010; EUCTR2010-018411-15. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018411-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

491. EU-CTR 2010. *An extension trial to NN1250-3582 comparing safety and efficacy of NN1250 and insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin ± OADs in type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN1250-3667; EUCTR2009-015816-17. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015816-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

492. EU-CTR 2010. *Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albiglutida en comparación con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tip.* Sponsor ID: GLP114179; EUCTR2010-019690-15. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019690-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

493. EU-CTR 2010. *A 26-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, treat to target trial investigating the impact of dietary intervention on weight change and the relationship between weight.* Sponsor ID: NN304-3785; EUCTR2009-014894-42. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014894-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

494. EU-CTR 2010. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, pilot study of 1.* Sponsor ID: GWMD1092; EUCTR2010-020458-33. GW Pharma Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020458-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

495. EU-CTR 2010. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study ofBI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2.* Sponsor ID: 1245.23; EUCTR2009-016258-41. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016258-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

496. EU-CTR 2010. *A comparative study of the effects of Liraglutide and Acarbose on glycaemic control, weight and Health-Related Quality-of-life(HRQOL) in Overweight type 2 Diabetic patients on Oral Hypoglycemic Age.* Sponsor ID: 2010-020193-42; EUCTR2010-020193-42. Hywel DdA Health Borad (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020193-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

497. EU-CTR 2010. *Safety and efficacy of liraglutide as add-on to insulin and metformin therapy in type 2 diabetes patients.* Sponsor ID: N.a; EUCTR2010-019956-32. Allan Vaag, Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019956-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

498. EU-CTR 2010. *A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Me.* Sponsor ID: GLP114130; EUCTR2010-019777-15. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019777-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

499. EU-CTR 2010. *A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diab.* Sponsor ID: 28431754DIA3015; EUCTR2010-020053-14. Janssen Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

500. EU-CTR 2010. *Multi-center, randomized, open-label, two-parallel arm, intervention trial comparing DPP-IV inhibitor Vildagliptin with Glibenclamide (Glyburide) in achieving and maintaining good blood glucose con.* Sponsor ID: DPP-IV; EUCTR2009-014727-23. Prof. Ivana Zavaroni (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014727-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

501. EU-CTR 2010. *A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or witho.* Sponsor ID: CLAF237A23135; EUCTR2010-020684-20. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020684-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

502. EU-CTR 2010. *A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 2.5 mg BID, 5 mg BID and 10 mg QD Versus Placebo in Patient.* Sponsor ID: D1691C00003; EUCTR2010-019511-37. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

503. EU-CTR 2010. *A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high ca.* Sponsor ID: 1218.74; EUCTR2009-013157-15. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013157-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

504. EU-CTR 2010. *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 dia.* Sponsor ID: 1245.28; EUCTR2009-016244-39. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016244-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

505. EU-CTR 2010. *A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the.* Sponsor ID: 1245.36; EUCTR2009-016179-31. Boehringer Ingelheim bv (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

506. EU-CTR 2010. *An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first doseadministration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of thesodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor* . Sponsor ID: 1245.39; EUCTR2010-018708-99. BOEHRINGER ING. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018708-99, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

507. EU-CTR 2010. *A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiri.* Sponsor ID: CLAF237A23152; EUCTR2010-021097-11. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021097-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

508. EU-CTR 2010. *Pilot study to assess the difference in glycemic profiles between vildagliptin and glimepiride using CGM device.* Sponsor ID: LAF237A23151; EUCTR2010-021236-34. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021236-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

509. EU-CTR 2010. *Comparación de insulina lispro premezclada (proporción baja) dos veces al día frente a insulina glargina una vez al día e insulina lispro prandial una vez al día, como estrategias de intensificació.* Sponsor ID: F3Z-CR-IOQE; EUCTR2010-019724-30. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019724-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E8 nicht erfüllt.

510. EU-CTR 2011. *A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec three times weekly in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms.* Sponsor ID: NN1250-3847; EUCTR2010-022304-50. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022304-50, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

511. EU-CTR 2011. *A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart once daily (OD) and insulin glargine OD both in combination* . Sponsor ID: NN5401-3599; EUCTR2009-017814-56. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017814-56, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

512. EU-CTR 2011. *A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms.* Sponsor ID: NN1250-3846; EUCTR2010-022337-29. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

513. EU-CTR 2011. *Two Approaches to Escalate Lispro Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Achieving Adequate Glycemic Control on Basal Insulin Therapy and Oral Agents Alone.* Sponsor ID: F3Z-MC-IOQC; EUCTR2010-021516-42. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

514. EU-CTR 2011. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with typ.* Sponsor ID: 1245.49; EUCTR2010-019968-37. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019968-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

515. EU-CTR 2011. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of a Sitagliptin-Based Treatment Paradigm to a Liraglutide-Based Treatment Paradigm in Patients Wit.* Sponsor ID: 0431-403; EUCTR2010-023759-27. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

516. EU-CTR 2011. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multiple Dose, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of BGP-15 when Administered Orally Once or Twice Daily as Add-on T.* Sponsor ID: BGP-15-CLIN-IR04; EUCTR2009-013328-21. N-GENE Research Laboratories, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013328-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

517. EU-CTR 2011. *Metabolic modulation with metformin to reduce heart failure after acute myocardial infarction.* Sponsor ID: 2010B257; EUCTR2009-018162-34. Thorax Center, Univeristy Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018162-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

518. EU-CTR 2011. *A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (*Sponsor ID: 1245.31; EUCTR2010-022718-17. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

519. EU-CTR 2011. *A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec.* Sponsor ID: NN9068-3697; EUCTR2010-021560-15. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021560-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

520. EU-CTR 2011. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Study of LY2409021 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: I1R-MC-GLBG; EUCTR2010-023231-42. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023231-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

521. EU-CTR 2011. *A 66-Week Extension to.* Sponsor ID: 3102-006-10; EUCTR2011-000656-42. MSD Finland Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000656-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

522. EU-CTR 2011. *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients ≥ 70 years (drug-*. Sponsor ID: CLAF237A23150; EUCTR2010-022658-18. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022658-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

523. EU-CTR 2011. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group dose finding study of linagliptin (1 mg or 5 mg administered orally once daily) over 12 weeks in children and adolescents, from 10 to 1.* Sponsor ID: 1218.56; EUCTR2009-017004-91. Boehringer Ingelheim RCV GesmbH + CoKG (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017004-91, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

524. EU-CTR 2011. *Effects on subclinical heartfailure in type 2 diabetic subjects on liraglutide treatment versus glimepiride both in combination with metformin.* Sponsor ID: 20110204; EUCTR2010-022695-31. Karolinska Institute, Södersjukhuset AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022695-31, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

525. EU-CTR 2011. *Effects of the treatment with metformin and/or sitagliptin on β- cell function and insulin resistance in women with prior gestational diabetes.* Sponsor ID: 2560/2008; EUCTR2008-003803-30. AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003803-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

526. EU-CTR 2011. *A Randomised Controlled Trial for People with Established Type 2 Diabetes during Ramadan.* Sponsor ID: UOLDR0001N; EUCTR2011-000284-27. University of Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000284-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

527. EU-CTR 2011. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by sitagli.* Sponsor ID: PXL008-004; EUCTR2010-023915-33. POXEL S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

528. EU-CTR 2011. *Cross-over study to assess the difference in fasting plasma glucose (FPG) between vildagliptin (Galvus®/Eucreas®) and sitagliptin (Januvia®/Janumet®) after two weeks (FPG-VISIT).* Sponsor ID: CLMF237ADE02; EUCTR2011-000518-21. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

529. EU-CTR 2011. *Effects of thyroid hormone treatment on mitochondrial function, ectopic fat accumulation, insulin sensitivity and brown adipose tissue in type 2 diabetes*

*mellitus.* Sponsor ID: NL34476.068.11; EUCTR2011-000942-39. CTMM, the Center for Translational Molecular Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000942-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

530. EU-CTR 2011. *The impact of the combination of the GLP-1 analogue liraglutide (Victoza) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on diabetes control.* Sponsor ID: N.a; EUCTR2011-001538-41. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001538-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

531. EU-CTR 2011. *A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/BI 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/BI 10773 10* . Sponsor ID: 1275.1; EUCTR2011-000383-10. Boehringer Ingelheim RCV GmBH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000383-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

532. EU-CTR 2011. *Effect of metformin and clomiphene in obese hypogonadal men with or without type 2 diabetes on plasma levels of testosterone and metabolic parameters.* Sponsor ID: UOE/01-2011; EUCTR2011-000439-10. AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000439-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

533. EU-CTR 2011. *HMD114728.* Sponsor ID: HMD114728; EUCTR2011-000483-94. GlaxoSmithKline R&D Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000483-94, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

534. EU-CTR 2011. *A trial comparing the efficacy and safety of adding liraglutide versus addition of insulin aspart with the largest meal to insulin degludec, both in combination with metformin, in subjects with typ.* Sponsor ID: NN1250-3948; EUCTR2011-001493-25. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001493-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

535. EU-CTR 2011. *A 20 weeks randomised, multinational, open labelled, 2 armed, parallel group comparison of twice daily subject-driven titration of biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 versus twice daily investigator.* Sponsor ID: BIASP-3878; EUCTR2010-024303-27. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024303-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

536. EU-CTR 2011. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2.* Sponsor ID: 28431754DIA2003; EUCTR2010-024256-28. Janssen Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024256-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

537. EU-CTR 2011. *Does the GLP-1 receptor agonist (Victoza®) improve the metabolic response to physical training in patients with type 2 diabetes?* Sponsor ID: 60; EUCTR2011-002739-24. Dr. med. Tina Vilsbøll (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002739-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

538. EU-CTR 2011. *A 12-WEEK, PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE DAILY PF-04991532 AND SITAGLIPTIN IN ADULT PATIENTS* . Sponsor ID: B2611002; EUCTR2011-000602-22. Pfizer Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000602-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

539. EU-CTR 2011. *A 12-WEEK, PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TWICE DAILY PF-04991532 AND ONCE DAILY SITAGLIPTIN IN ADU.* Sponsor ID: B2611003; EUCTR2011-000723-32. Pfizer Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000723-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

540. EU-CTR 2011. *A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 to Lantus® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: I4L-MC-ABEC; EUCTR2011-000828-15. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000828-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

541. EU-CTR 2011. *REducing with MetfOrmin Vascular Adverse Lesions in T1DM (The REMOVAL study).* Sponsor ID: GN10DI406; EUCTR2011-000300-18. NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000300-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

542. EU-CTR 2011. *A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Fourfold Cross-Over Study to Investigate the Glucose Lowering Effects of Dextromethorphan and Amantadine in Subjects with Type 2 Diabetes* . Sponsor ID: DXM/AMT; EUCTR2011-002986-39. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002986-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

543. EU-CTR 2011. *A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10mg once da.* Sponsor ID: D1693C00005; EUCTR2011-002231-26. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

544. EU-CTR 2011. *A 26-weeks randomised, parallel two-arm, double-blind, multi-centre, multinational, treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide with insulin degludec.* Sponsor ID: NN9068-3912; EUCTR2011-002336-72. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002336-72, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

545. EU-CTR 2011. *Central effects of endogenous GLP-1 and the GLP-1 analog liraglutide on brain satiety and reward circuits and feeding behavior in diabetes.* Sponsor ID: DC2011LiBrain001; EUCTR2011-000753-24. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000753-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

546. EU-CTR 2011. *Protocol I2R-MC-BIAJ (a) A Comparison of LY2605541 Versus Insulin Glargine as Basal Insulin Treatment in Combination with Oral Anti-Hyperglycemia Medications in Insulin Naïve Patients with Type 2* . Sponsor ID: I2R-MC-BIAJ; EUCTR2011-000842-39. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000842-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

547. EU-CTR 2011. *A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metfo.* Sponsor ID: NN5401-3940; EUCTR2011-001712-61. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001712-61, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

548. EU-CTR 2011. *Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy.* Sponsor ID: Ikfe-Vilda-001; EUCTR2011-004286-32. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004286-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

549. EU-CTR 2011. *Evaluate adherence to treatment with Glucophage sachets versus tablets in diabetes type 2 patients, previously treated with metformin tablets.* Sponsor ID: EMR200084-508; EUCTR2011-002508-34. MERCK, S.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002508-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

550. EU-CTR 2011. *A randomised, double-blind, double-dummy active-comparator controlled study investigating the efficacy and safety of Linagliptin co-administered with metformin QD at evening time versus metformin B.* Sponsor ID: 1218.60; EUCTR2011-002276-16. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002276-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

551. EU-CTR 2011. *A randomized, 24-week, open-label, 2-arm parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination versus insulin glargine on top.* Sponsor ID: ACT12374; EUCTR2011-002090-36. sanofi-aventis Recherche et Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002090-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

552. EU-CTR 2011. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Saxagliptin (BMS-477118) as Monotherapy in Pediatric Patien.* Sponsor ID: CV181-058; EUCTR2010-020360-38. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020360-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

553. EU-CTR 2011. *A randomized, open-label, cross-over study to evaluate patient preferences for Eucreas® versus Victoza® as add-on to Metformin in Type 2 Diabetes mellitus patients who did not have adequate glycaem.* Sponsor ID: CLMF237ADE03; EUCTR2011-003818-16. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003818-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

554. EU-CTR 2011. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabet.* Sponsor ID: 0431-260; EUCTR2011-004622-96. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (hereafter referred to as (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

555. EU-CTR 2011. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Metformin-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Me.* Sponsor ID: 0431-083; EUCTR2011-002528-42. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002528-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

556. EU-CTR 2011. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo - Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet ofSitagliptin and Metformin.* Sponsor ID: 0431A-170; EUCTR2011-002529-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co, (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002529-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

557. EU-CTR 2012. *A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF PF-04937319 AND SITAGLIPTIN ON GLYCEMIC*

*CONTROL IN ADULT PATIENTS WI.* Sponsor ID: B1621007; EUCTR2011-004002-25. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004002-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

558. EU-CTR 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Metformin IR or Metformin XR in Pediatric Patie.* Sponsor ID: CV181-147; EUCTR2010-024568-16. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024568-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

559. EU-CTR 2012. *Protocol I2R-MC-BIAM The Impact of LY2605541 versus Insulin Glargine for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Advanced to Multiple Injection Bolus Insulin with Insulin Lispro.* Sponsor ID: I2R-MC-BIAM; EUCTR2011-001254-29. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001254-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

560. EU-CTR 2012. *Adding liraglutide to the backbone therapy of biguanide in patients with coronary artery disease and newly diagnosed type-2 diabetes.* Sponsor ID: 2011430; EUCTR2011-005405-78. Steen Bendix Haugaard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005405-78, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

561. EU-CTR 2012. *Testosterone therapy of patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: 171178; EUCTR2011-002102-73. Endokrinologisk afd. M (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002102-73, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

562. EU-CTR 2012. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ranolazine When Added to Glimepiride in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: GS-US-259-0110; EUCTR2011-000997-77. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000997-77, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

563. EU-CTR 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Glimepiride When Used in Combination with Metfor.* Sponsor ID: TAK-875_304; EUCTR2011-001731-24. Takeda Global Research & Development Centre Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001731-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

564. EU-CTR 2012. *Efficacy and mechanisms of a short course of intensified insulin treatment on remission or responsiveness to oral therapy in type 2 diabetes.* Sponsor ID: INS-PI-TO; EUCTR2011-001509-28. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001509-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

565. EU-CTR 2012. *INVESTIGACION DE LA OBESIDAD EN LAS INCRETINAS.* Sponsor ID: CA-IB001; EUCTR2010-024024-14. CAIBER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024024-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

566. EU-CTR 2012. *Study of the effectiveness of bariatric surgery in the treatment of type II Diabetes Mellitus in patients with grade I obesity.* Sponsor ID: 1553-B-211; EUCTR2011-005884-25. Servicio de Endocrinologia y Nutricion. Hospital Universitari Bellvitge (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005884-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

567. EU-CTR 2012. *A 5-year study to compare the durability of glycemic control of a combination regimen with vildagliptin & metformin versus standard-of-care monotherapy with metformin, initiated in treatment-naive.* Sponsor ID: CLAF237A23156; EUCTR2011-003712-23. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003712-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

568. EU-CTR 2012. *A 24-week, open-label, randomized, 2-arm parallel group, multinational, multi-center clinical trial to compare the efficacy and safety of lixisenatide injected prior to the main meal of the day ver.* Sponsor ID: EFC12261; EUCTR2011-002416-85. sanofi-aventis Recherche et Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002416-85, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

569. EU-CTR 2012. *A 24 week randomised, open label, 3 parallel-group comparison of once and twice daily biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 plus sitagliptin and twice daily BIAsp 30, all in combination with metfor.* Sponsor ID: BIASP-3963; EUCTR2011-004930-33. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004930-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

570. EU-CTR 2012. *Effect of Linagliptin in comparison with Glimepiride as add on to Metformin on postprandial beta cell function, postprandial metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: Ikfe-Lina-002; EUCTR2012-000179-17. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000179-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

571. EU-CTR 2012. *A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF PF-04937319 AND GLIMEPIRIDE IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES M.* Sponsor ID: B1621002; EUCTR2011-005206-30. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005206-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

572. EU-CTR 2012. *Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to existing diabetes medication in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment.* Sponsor ID: NN2211-3916; EUCTR2011-002968-24. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002968-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

573. EU-CTR 2012. *A long-term, randomized, open-labeled, parallel-group trial to compare the effects of liraglutide and sulphonilurea both in combination with metformin on clinical, endothelial and image markers of* . Sponsor ID: FFC-0001; EUCTR2012-000311-87. Fundación Fernández-Cruz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000311-87, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

574. EU-CTR 2012. *An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately con.* Sponsor ID: PDY12625; EUCTR2012-000027-40. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000027-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

575. EU-CTR 2012. *Efficacy and safety of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy on glycaemic control in children and adolescents with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN2211-3659; EUCTR2011-002605-29. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002605-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

576. EU-CTR 2012. *Vildalgliptin and Glucose Variability in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: RG11_1128; EUCTR2011-006049-14. The University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006049-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

577. EU-CTR 2012. *Cardioprotective and metabolic effects of metformin in patients with heart failure and diabetes.* Sponsor ID: NT13034; EUCTR2012-001390-88. Institute for Clinical and Experimental Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001390-88, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

578. EU-CTR 2012. *Multicentric cross-over trial to assess the glycemic profiles on 8 weeks of vildagliptin and sitagliptin treatment, each, in type-2 diabetic patients with a pre-existing cardiovascular disease pre-.* Sponsor ID: CLAF237ADE07; EUCTR2011-006118-15. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

579. EU-CTR 2012. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Explore Dose Effect and Frequency of Administration of AMG 151 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 20100761; EUCTR2012-001382-32. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001382-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

580. EU-CTR 2012. *The effect of liraglutide versus placebo when added to basal insulin analogues with or without metformin in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN2211-3917; EUCTR2011-002696-41. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002696-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

581. EU-CTR 2012. *The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy.* Sponsor ID: NN9068-3951; EUCTR2012-000140-97. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

582. EU-CTR 2012. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 w.* Sponsor ID: 1276.10; EUCTR2012-000905-53. Boehringer Ingelheim RCV GmBH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000905-53, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

583. EU-CTR 2012. *Efficacy and safety assessment of two schemes of oral administration of once-daily extended release metformin (metformin XR) in type 2 diabetic patients previously treated with metformin in combina.* Sponsor ID: CL2-05720-005; EUCTR2011-006054-82. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006054-82, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

584. EU-CTR 2012. *A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic c.* Sponsor ID: CLAF237ADE08; EUCTR2012-001143-46. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001143-46, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

585. EU-CTR 2012. *A Single Blind (Sponsor-unblinded), Placebo-controlled, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy and Safety of GSK1070806 in the Treatment of Obese Subjects with T2DM.* Sponsor ID: A18116378; EUCTR2012-000126-22. GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-

000126-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

586. EU-CTR 2012. *A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Co-Administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Co.* Sponsor ID: MK-0431E-211; EUCTR2011-003600-20. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

587. EU-CTR 2012. *A trial comparing the efficacy and safety of two different titration algorithms for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine.* Sponsor ID: NN5401-3941; EUCTR2012-000373-23. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000373-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

588. EU-CTR 2012. *A single center, double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover, phase II study to assess the effect of Aleglitazar on cardiac energetics and function in patients with uncomplicated type 2.* Sponsor ID: BC25445; EUCTR2012-001639-29. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001639-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

589. EU-CTR 2012. *Effects of liraglutide on β-cell function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. A randomized, controlled, parallel groups, open-label, phase II study.* Sponsor ID: LIRA-B-CELL; EUCTR2011-003335-63. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003335-63, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

590. EU-CTR 2012. *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual c.* Sponsor ID: 1276.1; EUCTR2010-021375-92. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021375-92, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

591. EU-CTR 2012. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ranolazine When Added to Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: GS-US-259-0147; EUCTR2012-001259-37. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001259-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

592. EU-CTR 2012. *The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy.* Sponsor ID: NN9068-3851; EUCTR2012-000209-63. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000209-63, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

593. EU-CTR 2012. *The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification.* Sponsor ID: NN1250-3944; EUCTR2011-004665-32. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004665-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

594. EU-CTR 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Saxagliptin added to Dapagliflozin in Combinati.* Sponsor ID: CV181-168; EUCTR2011-006323-37. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

595. EU-CTR 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Placebo and Sitagliptin 100 mg When.* Sponsor ID: TAK-875_302; EUCTR2011-001752-10. Takeda Global Research & Development Centre Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001752-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

596. EU-CTR 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Add-On Therapy with Saxagliptin and Dapagliflozin added to Metformin.* Sponsor ID: CV181-169; EUCTR2012-000679-18. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

597. EU-CTR 2012. *Addition of liraglutide to overweight patients with type 2 diabetes treated with multiple daily insulin injections (MDI) with inadequate glycaemic control.* Sponsor ID: MDILiraglutid01/2012; EUCTR2012-001941-42. Västra Götalandsregionen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001941-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

598. EU-CTR 2012. *Safety, Tolerability and Effectiveness of Glocophage®SR in patients with type-2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (eGFR 30 to 45mL/minute/1.73m2).* Sponsor ID: N.a; EUCTR2011-004245-41. Hywel Dda Health Board (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004245-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

599. EU-CTR 2012. *A SINGLE-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF ALEGLITAZAR ON INSULIN SENSITIVITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2D) WHO ARE IN.* Sponsor ID: WC28038; EUCTR2012-002649-39. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002649-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

600. EU-CTR 2012. *Differences in endothelial function amongst Sitagliptin and Liraglutide Users.* Sponsor ID: LAED001; EUCTR2011-000893-68. Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000893-68, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

601. EU-CTR 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Therapy with Dapagliflozin added to Saxagliptin in Combination with.* Sponsor ID: MB102-129; EUCTR2011-006324-20. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

602. EU-CTR 2012. *A 26-week trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart BID and insulin degludec OD plus insulin aspart in subjects with type 2 Diabetes Mellitus treated with basal insulin.* Sponsor ID: NN5401-3996;

EUCTR2012-002346-20. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002346-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

603. EU-CTR 2012. *A double blind, double dummy, randomised, multi-centre study to assess the tolerability and efficacy profile of vildagliptin compared to gliclazide as dual therapy with metformin in Muslim patients.* Sponsor ID: CLAF237A2411; EUCTR2011-005499-41. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005499-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

604. EU-CTR 2012. *A Multicentre, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 once daily on Steatohepatitis in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH).* Sponsor ID: GFT505-212-7; EUCTR2012-000295-42. GENFIT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000295-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

605. EU-CTR 2012. *A phase IV, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to assess the effect of 12-week treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) liraglutide or d.* Sponsor ID: DC2012SAFE001; EUCTR2012-003256-36. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003256-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

606. EU-CTR 2012. *A dose-ranging, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the efficacy and safety of 4 doses of imeglimin after 24 weeks of treatment in subjects with type.* Sponsor ID: PXL008-008; EUCTR2012-004045-33. POXEL S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004045-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

607. EU-CTR 2012. *A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 24 week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg and 25 mg compared to placebo, all administered as oral fixed* . Sponsor ID: 1275.9; EUCTR2012-002270-31. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002270-31, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

608. EU-CTR 2012. *A prospective, open-label, randomized, two-armed clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a combination of ethinyl-estradiol and levonorgestrel versus a low-dose combination of pioglit.* Sponsor ID: FSJD-PIOSPIMET-2012; EUCTR2012-004100-35. Fundació per la Recerca i la Docència Sant Joan de Déu (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004100-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

609. EU-CTR 2013. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: MK-3102-018; EUCTR2012-002414-39. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002414-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

610. EU-CTR 2013. *A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glycemic and renal efficacy of once daily administration of linagliptin* . Sponsor ID: 1218.89; EUCTR2012-002603-17. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002603-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

611. EU-CTR 2013. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Me.* Sponsor ID: MK-3102-016; EUCTR2012-002309-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002309-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

612. EU-CTR 2013. *A Multicenter, Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of MK-3102 Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: MK-3102-011; EUCTR2012-003626-24. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003626-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

613. EU-CTR 2013. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combination with empaglifloz.* Sponsor ID: 1275.10; EUCTR2012-002271-34. Boehringer Ingelheim Lda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

614. EU-CTR 2013. *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431D (a fixed-dose combination [FDC] of sitagliptin and simvastatin) for the Treatment of Patients With.* Sponsor ID: MK-0431D-266; EUCTR2012-001868-29. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001868-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

615. EU-CTR 2013. *Effect of liraglutide on physical performance.* Sponsor ID: U1111-1128-8762; EUCTR2012-005197-63. Ana M. Wägner (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005197-63, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

616. EU-CTR 2013. *A Phase 3, Randomized, Active Comparator, Double-Blind, Multi-Center Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of ITCA 650 to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients wit.* Sponsor ID: ITCA650-CLP-105; EUCTR2012-002117-19. Intarcia Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

617. EU-CTR 2013. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Co.* Sponsor ID: MK-3102-024; EUCTR2012-003670-11. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003670-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

618. EU-CTR 2013. *A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine thre.* Sponsor ID: EFC12626; EUCTR2012-004096-38. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

619. EU-CTR 2013. *Effects of metformin on hepatic free fatty acid metabolism in type 2 diabetes asssessed by positron emission tomography.* Sponsor ID: C11palmitatmetformin; EUCTR2012-000808-16. Aarhus University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000808-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

620. EU-CTR 2013. *Obesity in children and adolescents.* Sponsor ID: VPN-10-18; EUCTR2011-006352-36. Lithuanian University of Health Sciences, Endocrinology Department (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006352-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

621. EU-CTR 2013. *Magnetic Resonance Assessment of Victoza Efficacy in the Regression of Cardiovascular Dysfunction In Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: MagnaVictoria; EUCTR2012-001623-12. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001623-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

622. EU-CTR 2013. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have* . Sponsor ID: MK-3102-022; EUCTR2012-002612-10. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002612-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

623. EU-CTR 2013. *Effect of a single oral dose DPP-4 inhibitor sitagliptin on islet function after intake of a standardized mixed meal in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: 2012-005660-98; EUCTR2012-005660-98. Lund University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005660-98, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

624. EU-CTR 2013. *Efficacy and safety of FIAsp in a basal-bolus regimen versus basal insulin therapy, both in combination with metformin in adult Subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN1218-4049; EUCTR2012-005583-10. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005583-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

625. EU-CTR 2013. *Effects of Linagliptin on active GLP-1 concentrations in subjects with renal impairment.* Sponsor ID: 00/0594-LINARI; EUCTR2013-000364-28. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000364-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

626. EU-CTR 2013. *Effects of Linagliptin on endothelial function and global arginine bioavailability ratio in coronary artery disease patients with early diabetes.* Sponsor ID: HS-2012-1; EUCTR2013-000330-35. Medizinische Universität Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000330-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

627. EU-CTR 2013. *Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination with Insulin Glargine and Metformin in Adults with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1218-3853; EUCTR2010-024051-93. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024051-93, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

628. EU-CTR 2013. *A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: NN9068-3952; EUCTR2012-004413-14. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004413-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

629. EU-CTR 2013. *A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431A XR (a Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Extended-.* Sponsor ID: 0431A-XR-289; EUCTR2012-004035-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

630. EU-CTR 2013. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared with the Addition of Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Me.* Sponsor ID: MK-3102-026; EUCTR2013-000059-42. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2013-000059-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

631. EU-CTR 2013. *A 24-Week International, Multi-center, Randomized, Parallel-group, Double-blind Trial to Evaluate Metformin Extended Release Monotherapy Compared to Metformin Immediate Release Monotherapy in Adult.* Sponsor ID: CV181-206; EUCTR2012-004531-23. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004531-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

632. EU-CTR 2013. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Oral TAK-875 50 mg Compared With Sitagliptin 100 mg When Used in Comb.* Sponsor ID: TAK-875_310; EUCTR2013-000542-19. Takeda Development Centre Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000542-19, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

633. EU-CTR 2013. *A Randomized, Double-Blind, 5-Arm, Parallel-Group, 26-Week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin as Initial Combinatio.* Sponsor ID: JNJ28431754DIA3011; EUCTR2011-000400-17. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000400-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

634. EU-CTR 2013. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus For Whom Metformin is Ina.* Sponsor ID: MK-3102-027; EUCTR2013-000301-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000301-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

635. EU-CTR 2013. *Efficacy and safety of liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN2211-3867; EUCTR2012-004984-27. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004984-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

636. EU-CTR 2013. *A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in* . Sponsor ID: LanLyx; EUCTR2013-003171-35. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

637. EU-CTR 2013. *Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN9535-3624; EUCTR2012-004826-92. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004826-92, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

638. EU-CTR 2013. *Samba-02.* Sponsor ID: Samba-02; EUCTR2013-003042-16. Dance Biopharm, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003042-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

639. EU-CTR 2013. *Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN9535-3626; EUCTR2012-004827-19. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

640. EU-CTR 2013. *Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes not achieving adequate glycaemic control on sitagliptin and metformin.* Sponsor ID: NN2211-4059; EUCTR2012-004931-22. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004931-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

641. EU-CTR 2013. *A phase IIa, dose-finding, double-blind, placebo-controlled, double-dummy, randomized, eightfold cross-over study to investigate the glucose lowering effects of dextromethorphan alone or in combi.* Sponsor ID: 00/0648-DXM2; EUCTR2013-003356-21. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003356-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

642. EU-CTR 2013. *Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN9924-3790; EUCTR2012-004994-16. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004994-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

643. EU-CTR 2013. *A multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group dose-finding study to evaluate the change in HbA1c after 12 weeks monotherapy with seven doses of LIK066 compared with placebo.* Sponsor ID: CLIK066A2202; EUCTR2012-005793-63. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005793-63, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

644. EU-CTR 2013. *ANTIDIABETIC EFFECTS OF ADDING A DPP-4 INHIBITOR (SITAGLIPTIN) TO PRE-EXISTING TREATMENT WITH AN INCRETIN MIMETIC (LIRAGLUTIDE) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES TREATED WITH METFORMIN.* Sponsor ID: 120-0569-DZBL-2012; EUCTR2013-001764-35. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001764-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

645. EU-CTR 2013. *Effects of Vildaglipin and Glimepiride on Glycemic Variability and on Cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes in failure with basal insulin.* Sponsor ID: GV2013; EUCTR2013-002955-13. AFAR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002955-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

646. EU-CTR 2013. *Metformin treatment vs a diabetes model of antenatal care in women with mild fasting hyperglycaemia diagnosed in pregnancy.* Sponsor ID: Metform02; EUCTR2013-004065-13. Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004065-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

647. EU-CTR 2013. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, dose ranging study of GWP42004 as add on to metformin in the treatment of participants with Type 2 diabetes.* Sponsor ID: GWDM1302; EUCTR2013-001140-61. GW Research Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001140-61, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

648. EU-CTR 2014. *RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN (MK-8835/PF-04971729) IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES ME.* Sponsor ID: 8835-004; EUCTR2013-002518-11. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

649. EU-CTR 2014. *A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combinati.* Sponsor ID: EFC12405; EUCTR2013-003132-79. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

650. EU-CTR 2014. *A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination t.* Sponsor ID: EFC12404; EUCTR2013-003131-30. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

651. EU-CTR 2014. *A trial comparing sequential addition of insulin aspart versus further dose increase with insulin degludec/liraglutide in subjects with type 2 diabetes mellitus, previously treated with insulin deg.* Sponsor ID: NN9068-4119; EUCTR2013-002878-47. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002878-47, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

652. EU-CTR 2014. *An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents.* Sponsor ID: F3Z-MC-IOQL; EUCTR2013-001473-24. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

653. EU-CTR 2014. *Genetic alterations in genes coding for transporters and metformin resistance.* Sponsor ID: 11190801; EUCTR2013-003938-32. Medizinische Universität

Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003938-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

654. EU-CTR 2014. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 26-Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Subj.* Sponsor ID: 8835-003; EUCTR2013-002519-90. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

655. EU-CTR 2014. *A Phase II, 12-week, double-blind, randomised, parallel group, multi-centre, international trial to assess the effect on glycaemic control of five doses of HM11260C versus placebo or open-label lir.* Sponsor ID: HM-EXC-203; EUCTR2013-003625-29. Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003625-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

656. EU-CTR 2014. *A Feasibility study looking at the use of Glibenclamide and metfoRmin versus stAndard Care in gEstational diabeteS.* Sponsor ID: V1290413; EUCTR2013-004706-25. University of Edinburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004706-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

657. EU-CTR 2014. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Mel.* Sponsor ID: MK8835-001; EUCTR2013-003587-31. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003587-31, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

658. EU-CTR 2014. *The effect of Liraglutide treatment on postprandial chylomicron and VLDL kinetics, liver fat and de novo lipogenesis. A single-center randomized controlled study.* Sponsor ID: 2013-005075-40; EUCTR2013-005075-40. Research Programs' Unit, Diabetes & Obesity, University of Helsinki (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005075-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

659. EU-CTR 2014. *A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 26-WEEK MULTICENTER STUDY WITH A 78-WEEK EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MEL.* Sponsor ID: 8835-007; EUCTR2013-003290-95. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck& Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

660. EU-CTR 2014. *A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Effect of Dulaglutide 1.5 mg with Placebo on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Basal Insulin Glargine(AWARD-9.* Sponsor ID: H9X-MC-GBDI; EUCTR2012-004229-25. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004229-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

661. EU-CTR 2014. *A Phase II, 16-week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomised, multicentre trial to assess effect on glycaemic control of three doses of HM11260C in subjects with inadequately c.* Sponsor ID: HM-EXC-204; EUCTR2013-004250-13. Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004250-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

662. EU-CTR 2014. *Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN9535-3625; EUCTR2013-004392-12. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

663. EU-CTR 2014. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With.* Sponsor ID: MK8835-002; EUCTR2013-003582-34. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

664. PharmNet.Bund 2005. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on*

*Metformin Monotherapy*. Sponsor ID: 0431-024; EUCTR2004-002159-16. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

665. PharmNet.Bund 2005. *A Phase III, 18 Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Clinical Trial to Compare Rosiglitazone versus Glipizide on the Progression of Atherosclerosis in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease.* Sponsor ID: AVD100521; EUCTR2004-004090-29. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

666. PharmNet.Bund 2005. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect (up to 5 Years) of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimepiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled.* Sponsor ID: CLAF237A2308; EUCTR2004-004559-21. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

667. PharmNet.Bund 2005. *A Multicenter, Double-blind, Randomized, Active Controlled Study to Compare the Effect of 52 Weeks Treatment with Vildagliptin 50 mg bid to Pioglitazone 30 mg Daily as Add-on Therapy in patients with type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin.* Sponsor ID: CLAF237A2354; EUCTR2005-002199-14. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

668. PharmNet.Bund 2005. *Placebokontrollierte Untersuchung zur Wirkung von Nikotinsäure auf die Dyslipidämie bei Metabolischem Syndrom und das Arterioskleroserisiko.* Sponsor ID: NIASPAN-DD-2005; EUCTR2005-002597-30. Gesellschaft für Wissens- und Technologietransfer der TU Dresden mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

669. PharmNet.Bund 2005. *A double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, phase II parallel dose-ranging study to assess the antifibrotic activity of GI262570 in chronic hepatitis C subjects with hepatic fibrosis who have failed prior antiviral therapy.* Sponsor ID: FBX104114; EUCTR2005-000995-41. GlaxoSmithKline R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

670. PharmNet.Bund 2006. *A Phase 3, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) Compared to Preprandial InjectableInsulin in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: H7U-MC-IDAU; EUCTR2005-004747-64. Eli Lilly and Company Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

671. PharmNet.Bund 2006. *A DOUBLE-BLIND INTER-INDIVIDUAL COMPARISON OF IOMEPROL 300 AND IOMEPROL 400 IN MULTI-DETECTOR CT ANGIOGRAPHY (MDCTA) OF PERIPHERAL ARTERIES.* Sponsor ID: IOM/BRA/038; EUCTR2005-005946-38. Bracco ALTANA Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

672. PharmNet.Bund 2006. *A double-blind, randomised placebo controlled study of the effects of Acarbose on endothelial function, hemostatic and fibrinolytic plasmatic factors in patients with stable coronary artery disease and either impaired glucose intolerance or newly diagnose.* Sponsor ID: WR01102004; EUCTR2004-002579-17. Medizinische Klinik B, Herzzentrum Ludwigshafen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

673. PharmNet.Bund 2006. *Einfluss von Pioglitazon auf den 24-Stunden-Blutdruck.* Sponsor ID: 1\2005; EUCTR2005-000570-52. CRC, Medical Department IV, University Erlangen-Nuremberg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

674. PharmNet.Bund 2006. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metformin and glimepiride combination therapy in subjects with.* Sponsor ID: NN2211-1572; EUCTR2005-003417-32. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

675. PharmNet.Bund 2006. *A Phase 3, Open-Label, Three-Group Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Once-Daily Insulin Glargine.* Sponsor ID:

H7U-MC-IDBA(b); EUCTR2006-000247-26. Eli Lilly and Company Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

676. PharmNet.Bund 2006. *A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of a fixed combination of fenofibrate and metformin vs metformin alone in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia not appropriately controlled with a statin.* Sponsor ID: CLF23-01210601; EUCTR2006-000924-15. FOURNIER Laboratories Ireland Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

677. PharmNet.Bund 2006. *Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control.* Sponsor ID: ATSK019/D-Pio-109; EUCTR2006-002354-30. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

678. PharmNet.Bund 2006. *Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control.* Sponsor ID: ATSK019/D-Pio-109; EUCTR2006-002354-30. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

679. PharmNet.Bund 2006. *Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control.* Sponsor ID: ATSK019/D-Pio-109; EUCTR2006-002354-30. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

680. PharmNet.Bund 2006. *Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control.* Sponsor ID: ATSK019/D-Pio-109; EUCTR2006-002354-30. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

681. PharmNet.Bund 2006. *Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin.* Sponsor ID: H8O-EW-

GWBE; EUCTR2005-005448-21. Eli Lilly and Company Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

682. PharmNet.Bund 2006. *Inhaled pre-prandial human insulin with the AERx® iDMS plus metformin versus rosiglitazone plus metformin in type 2 diabetes: a 26-week, open-label, multicentre, randomised, parallel trial to investigate efficacy and safety.* Sponsor ID: NN1998-1390; EUCTR2006-000796-15. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

683. PharmNet.Bund 2006. *Inhaled pre-prandial human insulin with the AERx® iDMS plus metformin versus rosiglitazone plus metformin in type 2 diabetes: a 26-week, open-label, multicentre, randomised, parallel trial to investigate efficacy and safety.* Sponsor ID: NN1998-1390; EUCTR2006-000796-15. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

684. PharmNet.Bund 2006. *Inhaled pre-prandial human insulin with the AERx® iDMS plus metformin versus rosiglitazone plus metformin in type 2 diabetes: a 26-week, open-label, multicentre, randomised, parallel trial to investigate efficacy and safety.* Sponsor ID: NN1998-1390; EUCTR2006-000796-15. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

685. PharmNet.Bund 2006. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with Vildagliptin 100 mg qd or Metformin 1500 mg daily in Elderly Drug Naïve Patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CLAF237A2398; EUCTR2006-002466-19. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

686. PharmNet.Bund 2006. *A randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study to compare the effect of 24 weeks treatment with a fixed combination therapy of vildagliptin and metformin to the individual monotherapy components in drug naïve patients with type 2 diabete.* Sponsor ID: CLMF237A2302; EUCTR2006-002794-51. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

687. PharmNet.Bund 2006. *A Multi-center, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Panel Study to Assess the Safety, Tolerability, and Glucose-Lowering Efficacy of MK-0893 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 0893-005; EUCTR2005-003869-17. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

688. PharmNet.Bund 2006. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluatethe Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy inSubjects.* Sponsor ID: CV181039; EUCTR2006-000006-23. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

689. PharmNet.Bund 2006. *A DOUBLE-BLIND INTER-INDIVIDUAL COMPARISON OF IOMEPROL 300 AND IOMEPROL 400 IN THE ASSESSMENT OF PERFUSION CT OF ADVANCED RENAL CARCINOMA.* Sponsor ID: IOM/BRA/037(incl.Amendment#2); EUCTR2006-002858-29. Bracco Imaging Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

690. PharmNet.Bund 2006. *A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, dose-response, multicentre, multinational study evaluating the efficacy and safety of AVE2268 administered either twice daily (breakfast and lunch) at a dose of 300, 600 and 1200 mg or once d.* Sponsor ID: DRI6738; EUCTR2006-001843-74. Sanofi-Synthelabo Recherche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

691. PharmNet.Bund 2006. *Effect of Prandial Treatment with Insulin Glulisine compared to Regular Human Insulin on Postprandial Endothelial Function and Microvascular Stress in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: APIDR_L_01896; EUCTR2006-005127-42. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

692. PharmNet.Bund 2006. *A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERA®) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUS®) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WHO ARE POORLY CONTROLLE.* Sponsor ID: A2171084; EUCTR2006-004421-28. Pfizer Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

693. PharmNet.Bund 2006. *A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging phase 2 study to investigate pharmacodynamics, safety, tolerability and pharmacokinetics of RO5073031 in patients with type 2 diabetes mellitus treated with a stable dose of metfor.* Sponsor ID: BC20688; EUCTR2006-004407-19. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

694. PharmNet.Bund 2006. *A multicenter, double-blind, randomized parallel-group study to demonstrate the effect of 24 weeks treatment with vildagliptin 100 mg qd as add-on to metformin 500 mg bid compared to metformin up to 1000 mg bid in patients with type 2 diabetes inadequatel.* Sponsor ID: CLAF237A23104; EUCTR2006-003771-12. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

695. PharmNet.Bund 2006. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study evaluating the safety and pharmacokinetics of 5 and 10 µg AVE0010 single doses and the efficacy, safety and pharmacokinetics of AVE0010 administered for 5 or 6 weeks, either once or twice.* Sponsor ID: PDY6797; EUCTR2006-003138-13. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

696. PharmNet.Bund 2006. *TARGET GLYCEMIC CONTROL AND THE INCIDENCE OF DOCUMENTED SYMPTOMATIC HYPOGLYCEMIA IN INSULIN NAÏVE SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES FAILING ON ORAL HYPOGLYCEMIC AGENT(S) AND TREATED WITH LANTUS (INSULIN GLARGINE) OR LEVEMIR (INSULIN DETEMIR): MULTICENTER, MUL.* Sponsor ID: LANTU-C-00579; EUCTR2006-000324-13. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

697. PharmNet.Bund 2006. *Long term double blind comparison of gliclazide MR (30 to 120 mg daily per os) and rosiglitazone (4 to 8 mg daily per os) given in combination with metformin in type 2 diabetic patients.A 2-year international, multicentre, randomised, double-blind, parall.* Sponsor ID: CL3-05702-013; EUCTR2006-001240-30. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

698. PharmNet.Bund 2007. *Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Treatment.* Sponsor ID: H8O-SB-GWBN(a); EUCTR2006-001938-41. Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

699. PharmNet.Bund 2007. *Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Treatment.* Sponsor ID: H8O-SB-GWBN(a); EUCTR2006-001938-41. Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

700. PharmNet.Bund 2007. *Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Treatment.* Sponsor ID: H8O-SB-GWBN(a); EUCTR2006-001938-41. Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

701. PharmNet.Bund 2007. *Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Treatment.* Sponsor ID: H8O-SB-GWBN(a); EUCTR2006-001938-41. Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

702. PharmNet.Bund 2007. *A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, titration study to investigate the safety, the tolerability and the pharmacodynamic profiles of different doses of RO5073031 in patients with type 2 diabetes mellitus treated with a stable dose.* Sponsor ID: BC20728; EUCTR2006-

006273-25. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

703. PharmNet.Bund 2007. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED,PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RIVOGLITAZONE AS MONOTHERAPY TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS.* Sponsor ID: CS0011-A-U301; EUCTR2006-005047-28. DAIICHI SANKYO PHARMA DEVELOPMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

704. PharmNet.Bund 2007. *A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the glucose lowering effect, safety and tolerability of a 24 week treatment with Vildagliptin 100 mg o.a.d. versus placebo followed by a 12 week treatment period with open-label.* Sponsor ID: CLAF237ADE02; EUCTR2007-000538-37. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

705. PharmNet.Bund 2007. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Determine the Efficacy and Safety of the Addition of SYR-322 25 mg versus Dose Titration from 30 mg to 45 mg of ACTOS® Pioglitazone HCl in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Control.* Sponsor ID: 01-06-TL-322OPI-004; EUCTR2006-006025-73. Takeda Global Research & Development Centre Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

706. PharmNet.Bund 2007. *Long-term phase IV multicentre study on the safety and efficacy of Omnitrope® (rhGH) in short children born Small for Gestational Age (SGA).* Sponsor ID: EP00-401; EUCTR2006-002506-58. Sandoz GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

707. PharmNet.Bund 2007. *Effect on glycaemic control of liraglutide or exenatide added to metformin, sulphonylurea or a combination of both in subjects with type 2 diabetesA 26-week randomised, open-label, active comparator, 2-armed, parallel-group, multi-centre, multi-national t.* Sponsor ID: NN2211-1797; EUCTR2006-006092-21. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

708. PharmNet.Bund 2007. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo and Active Comparator Controlled Dose Range Finding Study in MK-0893 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: 0893-008; EUCTR2007-001691-36. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

709. PharmNet.Bund 2007. *A Phase 2A, Randomized, Placebo-controlled, Parallel group, Multiple-dose study to evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 12-week oral administration of PF-00734200 tablets to subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on stable treatment with Metf.* Sponsor ID: A7941005; EUCTR2007-001922-28. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

710. PharmNet.Bund 2007. *Weight gain, eating patterns and development of body composition during initiation of basal insulin therapy: a comparison of insulin determir and insulin glargine.* Sponsor ID: N-ISP-1; EUCTR2007-000353-65. University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

711. PharmNet.Bund 2007. *A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, all in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes failing on OAD treat.* Sponsor ID: NN5401-1792; EUCTR2007-002462-35. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

712. PharmNet.Bund 2007. *A 16-Week, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Assess the Effects ofAripiprazole versus other Atypical Antipsychotics in the Treatment of SchizophrenicPatients with Metabolic SyndromeRevised Protocol 03 Incorporating Protocol Amendment 01 (v1.0.* Sponsor ID: CN138-489; EUCTR2007-001217-42. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

713. PharmNet.Bund 2007. *A prospective, single center, double blind, placebo controlled study of adipocytokines, adipose tissue gene expression and hepatic insulin clearance in the therapeutic response to vildagliptin in man.* Sponsor ID:

CLAF237ADE03; EUCTR2007-003370-26. Charite Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

714. PharmNet.Bund 2007. *A 12-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of MTP Inhibitor JNJ-16269110.* Sponsor ID: R256918DIA2001; EUCTR2007-000031-26. Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

715. PharmNet.Bund 2007. *Impact of Insulin Glargine compared to Insulin Detemir in combination with Metformin (BOT) on prandial beta cell function and overall metabolic control in type 2 diabetic patients with insufficient metabolic control during OAD Treatment.* Sponsor ID: LANT_001; EUCTR2007-006109-26. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

716. PharmNet.Bund 2007. *Impact of Insulin Glargine compared to Insulin Detemir in combination with Metformin (BOT) on prandial beta cell function and overall metabolic control in type 2 diabetic patients with insufficient metabolic control during OAD Treatment.* Sponsor ID: LANT_001; EUCTR2007-006109-26. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

717. PharmNet.Bund 2008. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Dose Ranging Study to Investigate the Safety and Efficacy of JNJ-16269110 in Overweight and Obese Subjects.* Sponsor ID: R256918OBE2001; EUCTR2006-006772-38. Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

718. PharmNet.Bund 2008. *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaem.* Sponsor ID: 1218.20; EUCTR2007-004585-40. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: duplikat.

719. PharmNet.Bund 2008. *A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylure.* Sponsor ID: D1680C00001; EUCTR2007-003998-55. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: duplikat.

720. PharmNet.Bund 2008. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite a therapy of metformin in combin.* Sponsor ID: 1218.18; EUCTR2007-002450-28. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

721. PharmNet.Bund 2008. *A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0893 in Combination With Sitagliptin or in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have.* Sponsor ID: 0893-015; EUCTR2007-006074-28. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

722. PharmNet.Bund 2008. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin.* Sponsor ID: 0431-803; EUCTR2007-000145-35. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

723. PharmNet.Bund 2008. *The effect of liraglutide compared to sitagliptin, both in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, active comparator, three-armed, parallel-group, multi-centre, multi-national trial with a 52-week ex.* Sponsor ID: NN2211-1860; EUCTR2007-003937-17. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

724. PharmNet.Bund 2008. *Impact of Pioglitazone, Metformin and the combination of both on cardiovascular risk in insulin-treated patients with Type 2 diabetes - The PIOcomb Study.* Sponsor ID: DE-PIO-028; EUCTR2007-006706-14. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

725. PharmNet.Bund 2008. *Impact of Pioglitazone, Metformin and the combination of both on cardiovascular risk in insulin-treated patients with Type 2 diabetes - The PIOcomb Study.* Sponsor ID: DE-PIO-028; EUCTR2007-006706-14. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

726. PharmNet.Bund 2008. *Impact of Pioglitazone, Metformin and the combination of both on cardiovascular risk in insulin-treated patients with Type 2 diabetes - The PIOcomb Study.* Sponsor ID: DE-PIO-028; EUCTR2007-006706-14. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

727. PharmNet.Bund 2008. *Effect of prandial treatment with insulin VIAjectTM compared to regular human insulin and insulin lispro on postprandial endothelial function and microvascular stress in type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: VIAject-15J; EUCTR2008-001184-11. Biodel Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

728. PharmNet.Bund 2008. *Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exerciseA 12 week mul.* Sponsor ID: NN9535-1821; EUCTR2007-003956-12. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: duplikat.

729. PharmNet.Bund 2008. *Full title of the trial:A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Doubleblind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin.* Sponsor ID: D1690C00004; EUCTR2007-005220-33. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

730. PharmNet.Bund 2008. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin.* Sponsor ID: EFC6014; EUCTR2007-005880-80. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

731. PharmNet.Bund 2008. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week main treatment period and an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with basa.* Sponsor ID: EFC6016; EUCTR2007-005886-36. Sanofi -Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

732. PharmNet.Bund 2008. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with.* Sponsor ID: EFC6015; EUCTR2007-005881-11. Sanofi-Aventis Recherche&Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

733. PharmNet.Bund 2008. *A randomized, open-label, active-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 versus exenatide on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately control.* Sponsor ID: EFC6019; EUCTR2007-005883-28. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

734. PharmNet.Bund 2008. *Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea.* Sponsor ID: H80-MC-GWBR(b); EUCTR2007-002957-22. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: duplikat.

735. PharmNet.Bund 2008. *Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea.* Sponsor ID: H80-MC-GWBR(b); EUCTR2007-002957-22. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: duplikat.

736. PharmNet.Bund 2008. *A Prospective Randomized Trial to Compare Basal Bolus therapies that use either Insulin Lispro Protamine Suspension or Insulin Glargine together with Lispro Insulin in Patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: F3Z-EW-IOPJ(a); EUCTR2007-004864-29. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: duplikat.

737. PharmNet.Bund 2008. *A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes w.* Sponsor ID: D1690C00006; EUCTR2007-007540-10. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

738. PharmNet.Bund 2008. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in two titration regimens on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately.* Sponsor ID: EFC10743; EUCTR2008-001002-16. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

739. PharmNet.Bund 2008. *Veränderungen der endogenen Insulin- und Glukagonsekretion während einer basalen Insulin-Substitution.* Sponsor ID: 08-BO-LSBE; EUCTR2008-002117-46. Medizinische Klinik I, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

740. PharmNet.Bund 2008. *Central nervous effects of exendin-4 on hunger and satiety in obesity and diabetes mellitus type 2: an fMRI study.* Sponsor ID: FMRI-Ex-4; EUCTR2007-007970-47. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

741. PharmNet.Bund 2008. *A multicenter, randomized, open label, active-comparator controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin, t.* Sponsor ID: BC21625; EUCTR2008-

001856-36. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

742. PharmNet.Bund 2008. *A multi-center, randomized, open-label, active-controlled study to compare the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin and sulph.* Sponsor ID: BC20965; EUCTR2008-001855-23. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

743. PharmNet.Bund 2008. *A multi-center, randomized, open-label, active-controlled study to compare the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin and sulph.* Sponsor ID: BC20965; EUCTR2008-001855-23. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

744. PharmNet.Bund 2008. *A multicenter, double-blind, randomized study to compare the efficacy of 24 weeks treatment with fixed combination therapy of vildagliptin and metformin (25/1000 mg bid) versus metformin monotherapy (1000 mg bid) in patients with type 2 diabetes inadequat.* Sponsor ID: CLMF237A2309; EUCTR2008-001246-21. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

745. PharmNet.Bund 2008. *A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to sitagliptin and placebo in patients with type 2 diabetesmellitus inadequate.* Sponsor ID: BC21713; EUCTR2008-001854-42. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

746. PharmNet.Bund 2008. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of BI 1356 2.5 mg + metformin 500 mg, or of BI 1356 2.5 mg + metformin 1000 mg, with the.* Sponsor ID: 1218.46; EUCTR2008-001640-40. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

747. PharmNet.Bund 2008. *Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis.* Sponsor ID: Nauck-2008-1; EUCTR2008-001663-11. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

748. PharmNet.Bund 2008. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin ar.* Sponsor ID: 1245.9; EUCTR2008-000640-14. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

749. PharmNet.Bund 2008. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to placebo, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin plus piogli.* Sponsor ID: BC20963; EUCTR2008-001744-39. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

750. PharmNet.Bund 2008. *Effect of liraglutide on body weight in overweight or obese subjects with type 2 diabetesA 56 week randomised, double-blind, placebocontrolled, three armed parallel group, multi-centre, multinational trial with a 12 week observational follow-up period.* Sponsor ID: NN8022-1922; EUCTR2008-002199-88. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

751. PharmNet.Bund 2008. *Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY).* Sponsor ID: GWT-2008-1; EUCTR2008-006860-12. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

752. PharmNet.Bund 2008. *Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY).* Sponsor ID: GWT-2008-1; EUCTR2008-006860-12. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

753. PharmNet.Bund 2008. *Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY).* Sponsor ID: GWT-2008-1; EUCTR2008-006860-12. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

754. PharmNet.Bund 2008. *A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin.* Sponsor ID: H9X-MC-GBCF; EUCTR2007-007198-21. Eli Lilly and Company - Indianapolis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

755. PharmNet.Bund 2008. *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in.* Sponsor ID: 1245.10; EUCTR2008-000641-54. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

756. PharmNet.Bund 2009. *The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes.A 26-week, randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational trial with a 26-week extension.* Sponsor ID: NN2211-1842; EUCTR2007-005317-19. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

757. PharmNet.Bund 2009. *The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes.A 26-week, randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational trial with a 26-week extension.* Sponsor ID: NN2211-1842; EUCTR2007-005317-19. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

758. PharmNet.Bund 2009. *A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of LY2428757 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: ProtocolI1I-MC-GECD(a); EUCTR2008-004207-63. Eli Lilly and Company, Indianapolis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

759. PharmNet.Bund 2009. *Multi-center, randomized, double-blind, 5-arm parallel group, placebo controlled 4 week study to investigate the safety, tolerability and efficacy of two doses each (near to maximum tolerated dose and lower dose) of RO5093151 administered twice daily (BID.* Sponsor ID: BP21850; EUCTR2008-001122-13. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

760. PharmNet.Bund 2009. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to placebo in obese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monoth.* Sponsor ID: BC22092; EUCTR2008-005809-20. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

761. PharmNet.Bund 2009. *A multi-center, double-blind, randomized, parallel group, placebo-controlled 12-week study to investigate glycemic parameters of efficacy, safety/ tolerability and pharmacokinetics of five dose levels of RO4998452 in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: BC21587; EUCTR2008-001249-24. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

762. PharmNet.Bund 2009. *A Comparison of Adding Exenatide with Switching to Exenatide in Patients with Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control with Sitagliptin plus Metformin.* Sponsor ID: H8O-CR-GWDK; EUCTR2008-006317-25. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

763. PharmNet.Bund 2009. *A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combin.* Sponsor ID: D1690C00007; EUCTR2008-004916-12. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

764. PharmNet.Bund 2009. *A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Mipomersen in Patients With*

*Severe Hypercholesterolemia on a Maximally Tolerated Lipid-Lowering Regimen and Who are Not on Apheresis.* Sponsor ID: MIPO3500108; EUCTR2008-006020-53. Genzyme Europe B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

765. PharmNet.Bund 2009. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week main treatment period and an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of pioglitazone in patients with type 2 diabetes not adequate.* Sponsor ID: EFC6017; EUCTR2007-005884-92. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

766. PharmNet.Bund 2009. *TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: 0431-082; EUCTR2008-006719-20. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

767. PharmNet.Bund 2009. *Health Assessment, Patient treatment satisfaction and Quality-of-Life in insulin-naive type 2 diabetes Patients uncontrolled on OHA treatment initiating basal insulin therapy with either insulin glargine or NPH insulin added to therapies with oral hypogly.* Sponsor ID: LANTU_L_04079; EUCTR2009-010913-59. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

768. PharmNet.Bund 2009. *A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of Linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic patients in combination with basal insulin therapy.* Sponsor ID: 1218.36; EUCTR2008-008296-33. Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

769. PharmNet.Bund 2009. *A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with ty.* Sponsor ID: NN1250-3579; EUCTR2008-005776-27. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

770. PharmNet.Bund 2009. *A 52-week randomised, controlled, open label,multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin ± treatm.* Sponsor ID: NN1250-3582; EUCTR2008-005777-35. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

771. PharmNet.Bund 2009. *A 52-week randomised, controlled, open label,multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin ± treatm.* Sponsor ID: NN1250-3582; EUCTR2008-005777-35. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

772. PharmNet.Bund 2009. *A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects with Type 2 Diabetes who were previously treated by basal ins.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDM; EUCTR2009-009500-39. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

773. PharmNet.Bund 2009. *A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects with Type 2 Diabetes who were previously treated by basal ins.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDM; EUCTR2009-009500-39. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

774. PharmNet.Bund 2009. *A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects with Type 2 Diabetes who were previously treated by basal ins.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDM; EUCTR2009-009500-39. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

775. PharmNet.Bund 2009. *A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects with Type 2 Diabetes who were previously treated by basal ins.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDM; EUCTR2009-009500-39. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

776. PharmNet.Bund 2009. *A 12-week multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group adaptive design study to evaluate the efficacy on blood glucose control and safety of five doses of LCQ908 (2, 5, 10, 15 and 20 mg) or sitagliptin 100 mg on a background.* Sponsor ID: CLCQ908A2203; EUCTR2009-009888-60. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

777. PharmNet.Bund 2009. *Dose Finding, Safety and Efficacy of Monthly Subcutaneous Canakinumab Administration for the Treatment of Hyperglycemia in Metformin Monotherapy Treated Type 2 Diabetic Patients: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study.* Sponsor ID: CACZ885I2202; EUCTR2009-009889-13. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

778. PharmNet.Bund 2009. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.5 mg Saxagliptin, PO, BID, in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glyc.* Sponsor ID: CV181-080; EUCTR2009-010224-25. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

779. PharmNet.Bund 2009. *A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaem.* Sponsor ID: D1680L00003; EUCTR2009-012775-10. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

780. PharmNet.Bund 2009. *A Phase IIb, double-blind, parallel group, multi-centre, dose-finding study to investigate the efficacy and safety of 4 doses of MP-513 when added to ongoing metformin monotherapy in subjects with Type 2 diabetes mellitus, with an open label extension.* Sponsor ID: MP-513-E07; EUCTR2008-008732-84.

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

781. PharmNet.Bund 2009. *A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Contr.* Sponsor ID: D1680L00002; EUCTR2009-012816-41. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

782. PharmNet.Bund 2009. *A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic patients younger than 50 and not adequately controlled wi.* Sponsor ID: EFC10780; EUCTR2008-007334-22. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

783. PharmNet.Bund 2009. *A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have.* Sponsor ID: D1690C00010; EUCTR2009-012806-37. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

784. PharmNet.Bund 2009. *A 4-month, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-Controlled, Multi-centre, Parallel-Group study, with an Optional 2-Month Extension, to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of AZD1656 as Add-on Treatment to Metformin in Type 2 Diabetes Melli.* Sponsor ID: D1020C00009; EUCTR2009-012612-41. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

785. PharmNet.Bund 2009. *The Impact of Deferasirox on Non-Alcoholic-Steatohepatitis (NASH) - a prospective open-label phase I/II trial.* Sponsor ID: CICL670EDE08T; EUCTR2009-012916-41. Crolll GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

786. PharmNet.Bund 2009. *Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients - Investigation on Postprandial Excursions of Proinsulin and PAI-1 Levels.* Sponsor ID: SAN-FORST-001; EUCTR2009-015993-37. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

787. PharmNet.Bund 2009. *Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly versus Liraglutide in subjects with type 2 diabetes and inadequate glycemic control treated with lifestyle modification and oral antidiabetic medications.* Sponsor ID: H8O-MC-GWDE; EUCTR2009-012011-17. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

788. PharmNet.Bund 2010. *Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: AZ-SAX-001; EUCTR2009-016745-25. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

789. PharmNet.Bund 2010. *Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: AZ-SAX-001; EUCTR2009-016745-25. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

790. PharmNet.Bund 2010. *Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: AZ-SAX-001; EUCTR2009-016745-25. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

791. PharmNet.Bund 2010. *A multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to compare the effect of a subcutaneous canakinumab administration to placebo in patients with Impaired Glucose Tolerance or patients with Type 2 Diabetes treated with differing baseline d.* Sponsor ID: CACZ885I2207; EUCTR2009-016604-23. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

792. PharmNet.Bund 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX140-B in Subjects*

*with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: CL004_140; EUCTR2009-016051-22. ChemoCentryx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

793. PharmNet.Bund 2010. *A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine and m.* Sponsor ID: EFC10781; EUCTR2008-007335-40. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

794. PharmNet.Bund 2010. *A randomized, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week double-blind treatment period assessing the efficacy and safety of lixisenatide in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine and m.* Sponsor ID: EFC10781; EUCTR2008-007335-40. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

795. PharmNet.Bund 2010. *A Phase IIa, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Assess the Safety, Tolerability and Activity of Oral SRT2104 Capsules Administered for 28 days to Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: SRT-2104-011; EUCTR2009-016537-98. Sirtris Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

796. PharmNet.Bund 2010. *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure.* Sponsor ID: CLAF237A23118; EUCTR2008-005012-41. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

797. PharmNet.Bund 2010. *An extension trial to NN1250-3582 comparing safety and efficacy of NN1250 and insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin ± OADs in type 2diabetes.* Sponsor ID: NN1250-3667; EUCTR2009-015816-17. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

798. PharmNet.Bund 2010. *A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular.* Sponsor ID: D1690C00019; EUCTR2009-017061-28. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

799. PharmNet.Bund 2010. *A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of LY2599506 Given as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: I2Q-MC-GMAJ; EUCTR2009-016007-39. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

800. PharmNet.Bund 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagliflozin) Compared with Placebo in the Treatment of Subjects.* Sponsor ID: 28431754DIA3012; EUCTR2009-018070-64. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

801. PharmNet.Bund 2010. *An open-label, randomized, two-arm parallel group study to compare the effects of 4-week QD treatment with lixisenatide or liraglutide on the postprandial plasma glucose in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin.* Sponsor ID: PDY10931; EUCTR2009-017666-23. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

802. PharmNet.Bund 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Me.* Sponsor ID: 28431754DIA3002; EUCTR2009-016366-88. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

803. PharmNet.Bund 2010. *A 26-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, treat to target trial investigating the impact of dietary intervention on weight change and the relationship between weight change and baseline body mass index (BMI) in subjects wit.* Sponsor ID: NN304-3785; EUCTR2009-014894-42. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-

bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

804. PharmNet.Bund 2010. *A 26-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, treat to target trial investigating the impact of dietary intervention on weight change and the relationship between weight change and baseline body mass index (BMI) in subjects wit.* Sponsor ID: NN304-3785; EUCTR2009-014894-42. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

805. PharmNet.Bund 2010. *A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformi.* Sponsor ID: 28431754DIA3015; EUCTR2010-020053-14. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

806. PharmNet.Bund 2010. *A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: CLAF237A23135; EUCTR2010-020684-20. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

807. PharmNet.Bund 2010. *A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: CLAF237A23135; EUCTR2010-020684-20. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

808. PharmNet.Bund 2010. *Pilot study to assess the difference in glycemic profiles between vildagliptin and glimepiride using CGM device.* Sponsor ID: LAF237A23151; EUCTR2010-021236-34. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

809. PharmNet.Bund 2010. *A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg*

*bid as add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: CLAF237A23152; EUCTR2010-021097-11. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

810. PharmNet.Bund 2010. *A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (incl. 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with.* Sponsor ID: 1245.31; EUCTR2010-022718-17. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

811. PharmNet.Bund 2010. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluatethe Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with inadequately controlledhypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme In.* Sponsor ID: MB102-073; EUCTR2010-019797-32. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

812. PharmNet.Bund 2010. *A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. The CAROLINA Trial.* Sponsor ID: 1218.74; EUCTR2009-013157-15. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

813. PharmNet.Bund 2011. *A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms.* Sponsor ID: NN1250-3846; EUCTR2010-022337-29. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

814. PharmNet.Bund 2011. *An open-label, phase II study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin (BI 10773) (25 mg once daily) on pre and postpr.* Sponsor ID: 1245.39; EUCTR2010-018708-99. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

815. PharmNet.Bund 2011. *A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Single Dose, Crossover Study to Investigate the Glucose Lowering of PSN821 in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) after an Ensure Plus challenge.* Sponsor ID: PSN821-203; EUCTR2010-023182-22. Prosidion Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

816. PharmNet.Bund 2011. *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients >= 70 years (drug-naive or inadequately controlled on oral agents).* Sponsor ID: CLAF237A23150; EUCTR2010-022658-18. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

817. PharmNet.Bund 2011. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with Inadequately Controlled Hypertension treated with an Angiotensin-Converti.* Sponsor ID: MB102-077; EUCTR2010-019798-13. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

818. PharmNet.Bund 2011. *A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes tr.* Sponsor ID: NN9068-3697; EUCTR2010-021560-15. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

819. PharmNet.Bund 2011. *"Feed-Back"-Suppression der Nahrungs-induzierten GLP-1-Sekretion durch Erhöhung des intakten GLP-1 unter DPP-4-Inhibition: Ein Vergleich von Vildagliptin und Sitagliptin.* Sponsor ID: Nauck-DZBL-2010-1; EUCTR2010-020015-36. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

820. PharmNet.Bund 2011. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mgadministered*

*orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MD.* Sponsor ID: 1245.49; EUCTR2010-019968-37. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

821. PharmNet.Bund 2011. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mgadministered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MD.* Sponsor ID: 1245.49; EUCTR2010-019968-37. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

822. PharmNet.Bund 2011. *A trial comparing the efficacy and safety of adding liraglutide versus addition of insulin aspart with the largest meal to insulin degludec, both in combination with metformin, in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification.* Sponsor ID: NN1250-3948; EUCTR2011-001493-25. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

823. PharmNet.Bund 2011. *A trial comparing the efficacy and safety of adding liraglutide versus addition of insulin aspart with the largest meal to insulin degludec, both in combination with metformin, in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification.* Sponsor ID: NN1250-3948; EUCTR2011-001493-25. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

824. PharmNet.Bund 2011. *Protocol I2R-MC-BIAJA Comparison of LY2605541 Versus Insulin Glargine as Basal Insulin Treatment in Combination with Oral Anti-Hyperglycemia Medications in Insulin Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Double-Blind, Randomized Study:The IMAGINE.* Sponsor ID: I2R-MC-BIAJ; EUCTR2011-000842-39. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

825. PharmNet.Bund 2011. *A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparisonof a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 toLantus® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: I4L-MC-ABEC; EUCTR2011-000828-15. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

826. PharmNet.Bund 2011. *A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Fourfold Cross-Over Study to Investigate the Glucose Lowering Effects of Dextromethorphan and Amantadine in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) after an Oral Glucose Tolerance Test.* Sponsor ID: DXM/AMT; EUCTR2011-002986-39. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

827. PharmNet.Bund 2011. *A randomised, double-blind, double-dummy active-comparator controlled study investigating the efficacy and safety of Linagliptin co-administered with metformin QD at evening time versus metformin BID over 14 weeks in treatment naive type 2 diabetes and in.* Sponsor ID: 1218.60; EUCTR2011-002276-16. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

828. PharmNet.Bund 2011. *A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metformin in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellit.* Sponsor ID: NN5401-3940; EUCTR2011-001712-61. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

829. PharmNet.Bund 2011. *A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metformin in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellit.* Sponsor ID: NN5401-3940; EUCTR2011-001712-61. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

830. PharmNet.Bund 2011. *Protocol I2R-MC-BIAN (a)Study: The Impact of LY2605541 versus Insulin Glargine for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Treated with Preprandial Insulin Lispro: an Open-Label, Randomized, 78 week study The IMAGINE 1 Study.* Sponsor ID: I2R-MC-BIAN; EUCTR2011-001261-40. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

831. PharmNet.Bund 2011. *Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy Untersuchung des Effektes der zusätzlichen Gabe von Vildagliptin auf Biomarker der Funktion von B.* Sponsor ID: Ikfe-Vilda-001; EUCTR2011-004286-32. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

832. PharmNet.Bund 2011. *Protocol I2R-MC-BIAMThe Impact of LY2605541 versus Insulin Glargine for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Advanced to Multiple Injection Bolus Insulin with Insulin Lispro: a Double-Blind, Randomized, 26-week Study The IMAGINE 4 Study.* Sponsor ID: I2R-MC-BIAM; EUCTR2011-001254-29. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

833. PharmNet.Bund 2011. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Metformin-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: 0431-083; EUCTR2011-002528-42. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., USA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

834. PharmNet.Bund 2011. *A randomized, open-label, cross-over study to evaluate patient preferences for Eucreas® versus Victoza® as add-on to Metformin in Type 2 Diabetes mellitus patients who did not have adequate glycaemic control with metformin.* Sponsor ID: CLMF237ADE03; EUCTR2011-003818-16. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

835. PharmNet.Bund 2012. *A randomized, 24-week, open-label, 2-arm parallel-group, multicenterstudy comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination versus insulin glargine on top of metformin in type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: ACT12374; EUCTR2011-002090-36. sanofi-aventis Recherche et Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

836. PharmNet.Bund 2012. *A randomized, 24-week, open-label, 2-arm parallel-group, multicenterstudy comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination versus insulin glargine on top of metformin in type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: ACT12374; EUCTR2011-002090-36. sanofi-aventis Recherche

et Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

837. PharmNet.Bund 2012. *A 5-year study to compare the durability of glycemic control of a combination regimen with vildagliptin & metformin versus standard-of-care monotherapy with metformin, initiated in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: CLAF237A23156; EUCTR2011-003712-23. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

838. PharmNet.Bund 2012. *A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Co-Administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy.* Sponsor ID: MK-0431E-211; EUCTR2011-003600-20. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

839. PharmNet.Bund 2012. *A 24-week, open-label, randomized, 2-arm parallel group, multinational, multi-center clinical trial to compare the efficacy and safety of lixisenatide injected prior to the main meal of the day versus lixisenatide injected prior to breakfast in type 2 dia.* Sponsor ID: EFC12261; EUCTR2011-002416-85. sanofi-aventis Recherche et Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

840. PharmNet.Bund 2012. *Effect of Mipomersen on LDL-Cholesterol Levels in Patients with Severe LDL-Hypercholesterolemia and Atherosclerosis Treated by Regular LDL-Apheresis.* Sponsor ID: MICA; EUCTR2011-002539-24. Hospital of the University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

841. PharmNet.Bund 2012. *An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with insulin glargine with or without metformin.* Sponsor ID: PDY12625; EUCTR2012-000027-40. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

842. PharmNet.Bund 2012. *An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with insulin glargine with or without metformin.* Sponsor ID: PDY12625; EUCTR2012-000027-40. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

843. PharmNet.Bund 2012. *A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic control on their current sulfonylurea monotherapy.* Sponsor ID: CLAF237ADE08; EUCTR2012-001143-46. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

844. PharmNet.Bund 2012. *The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy.* Sponsor ID: NN9068-3951; EUCTR2012-000140-97. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

845. PharmNet.Bund 2012. *The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy.* Sponsor ID: NN9068-3951; EUCTR2012-000140-97. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

846. PharmNet.Bund 2012. *The effect of liraglutide versus placebo when added to basal insulin analogues with or without metformin in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN2211-3917; EUCTR2011-002696-41. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

847. PharmNet.Bund 2012. *The effect of liraglutide versus placebo when added to basal insulin analogues with or without metformin in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN2211-3917; EUCTR2011-002696-41. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

848. PharmNet.Bund 2012. *Multicentric cross-over trial to assess the glycemic profiles on 8 weeks of vildagliptin and sitagliptin treatment, each, in type-2 diabetic patients with a pre-existing cardiovascular disease pre-treated with insulin, using a PROBE-design.* Sponsor ID: CLAF237ADE07; EUCTR2011-006118-15. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

849. PharmNet.Bund 2012. *A trial comparing the efficacy and safety of two different titration algorithms for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine.* Sponsor ID: NN5401-3941; EUCTR2012-000373-23. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

850. PharmNet.Bund 2012. *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug naive pati.* Sponsor ID: 1276.1; EUCTR2010-021375-92. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

851. PharmNet.Bund 2012. *The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification.* Sponsor ID: NN1250-3944; EUCTR2011-004665-32. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

852. PharmNet.Bund 2012. *The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification.* Sponsor ID: NN1250-3944; EUCTR2011-004665-32. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

853. PharmNet.Bund 2012. *Efficacy and safety of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy on glycaemic control in children and adolescents with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN2211-3659; EUCTR2011-002605-29. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

854. PharmNet.Bund 2012. *A SINGLE-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF ALEGLITAZAR ON INSULIN SENSITIVITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2D) WHO ARE INADEQUATELY CONTROLLED WITH METFORMIN MONOTHERAPY.* Sponsor ID: WC28038; EUCTR2012-002649-39. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

855. PharmNet.Bund 2012. *A SINGLE-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF ALEGLITAZAR ON INSULIN SENSITIVITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2D) WHO ARE INADEQUATELY CONTROLLED WITH METFORMIN MONOTHERAPY.* Sponsor ID: WC28038; EUCTR2012-002649-39. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

856. PharmNet.Bund 2012. *A Multicentre, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 once daily on Steatohepatitis in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH).* Sponsor ID: GFT505-212-7; EUCTR2012-000295-42. GENFIT (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

857. PharmNet.Bund 2012. *A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes-6).* Sponsor ID: H9X-MC-GBDE; EUCTR2011-003810-18. Eli Lilly & Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

858. PharmNet.Bund 2012. *A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glycemic and renal efficacy of once daily administration of linagliptin 5 mg for 24 weeks in type 2 diabetes patients, with micro-.* Sponsor ID: 1218.89; EUCTR2012-002603-17. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

859. PharmNet.Bund 2013. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: MK-3102-018;

EUCTR2012-002414-39. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

860. PharmNet.Bund 2013. *A Multicenter, Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of MK-3102 Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: MK-3102-011; EUCTR2012-003626-24. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

861. PharmNet.Bund 2013. *A Phase 3, Randomized, Active Comparator, Double-Blind, Multi-Center Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of ITCA 650 to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: ITCA650-CLP-105; EUCTR2012-002117-19. Intarcia Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

862. PharmNet.Bund 2013. *A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with Type 2 diabetes insufficien.* Sponsor ID: EFC12626; EUCTR2012-004096-38. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

863. PharmNet.Bund 2013. *A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with Type 2 diabetes insufficien.* Sponsor ID: EFC12626; EUCTR2012-004096-38. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

864. PharmNet.Bund 2013. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin.* Sponsor ID: MK-3102-016; EUCTR2012-002309-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

865. PharmNet.Bund 2013. *Effects of Linagliptin on active GLP-1 concentrations in subjects with renal impairment.* Sponsor ID: 00/0594-LINARI; EUCTR2013-000364-28. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

866. PharmNet.Bund 2013. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy.* Sponsor ID: MK-3102-024; EUCTR2012-003670-11. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

867. PharmNet.Bund 2013. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter, 24 week study assessing the safety and efficacy of lixisenatide in older patients with type 2 diabetes inadequately controlled on their current diabetes treatment regimen.* Sponsor ID: EFC12703; EUCTR2012-003292-19. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

868. PharmNet.Bund 2013. *Oral Insulin for Prevention of Diabetes in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 808040005; EUCTR2006-006550-96. TrialNet Coordinating Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

869. PharmNet.Bund 2013. *A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety of Technosphere® Insulin Inhalation Powder in Type 1 or Type 2 Diabetic Subjects with Obstructive Pulmonary Disease (Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Over.* Sponsor ID: MKC-TI-134; EUCTR2008-000564-16. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

870. PharmNet.Bund 2013. *Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN9535-3624; EUCTR2012-004826-92. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

871. PharmNet.Bund 2013. *A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately cont.* Sponsor ID: LanLyx; EUCTR2013-003171-35. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

872. PharmNet.Bund 2013. *Efficacy and safety of liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN2211-3867; EUCTR2012-004984-27. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

873. PharmNet.Bund 2013. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus For Whom Metformin is Inappropriate due to Intolerance or Contraindication.* Sponsor ID: MK-3102-027; EUCTR2013-000301-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

874. PharmNet.Bund 2013. *Samba-02: An Investigation of the Dose-Response and Subject Variability of Inhaled Insulin in Subjects with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: Samba-02; EUCTR2013-003042-16. Dance Biopharm, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

875. PharmNet.Bund 2013. *A phase IIa, dose-finding, double-blind, placebo-controlled, double-dummy,randomized, eightfold cross-over study to investigate the glucose loweringeffects of dextromethorphan alone or in combination with sitagliptin insubjects with type 2 diabetes mellit.* Sponsor ID: 00/0648-DXM2; EUCTR2013-003356-21. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

876. PharmNet.Bund 2014. *A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top.* Sponsor ID: EFC12404; EUCTR2013-003131-30. Sanofi-

Aventis Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

877. PharmNet.Bund 2014. *A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top.* Sponsor ID: EFC12404; EUCTR2013-003131-30. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

878. PharmNet.Bund 2014. *An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus.* Sponsor ID: F3Z-MC-IOQL; EUCTR2013-001473-24. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

879. PharmNet.Bund 2014. *An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus.* Sponsor ID: F3Z-MC-IOQL; EUCTR2013-001473-24. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

880. WHO ICTRP 2012. *A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin in Combination with Metformin or Technosphere®/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agents (M.* Sponsor ID: MKC-TI-103; EUCTR2006-002245-36-CZ. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002245-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

881. WHO ICTRP 2012. *Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control.* Sponsor ID: ATSK019/D-Pio-109; EUCTR2006-002354-30-DE. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002354-30-DE, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

882. WHO ICTRP 2012. *Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with*

*Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Treatment.* Sponsor ID: H8O-SB-GWBN(a); EUCTR2006-001938-41-DE. Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001938-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

883. WHO ICTRP 2012. *Impact of exercise training and insulin treatment in patients with type 2 diabetes treated with metformin.* Sponsor ID: 34973328; EUCTR2006-003269-15-SE. Karolinska University hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003269-15-SE, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

884. WHO ICTRP 2012. *Inhaled human insulin with the AERx® iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes: an eighteen-week, open-label, multicentre, randomised, parallel group trial to investigate efficacy and sa.* Sponsor ID: NN1998-1787; EUCTR2006-004623-12-BG. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004623-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

885. WHO ICTRP 2012. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5): Effects on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride and metformin versus glimepiride and metformin combination therapy, and versus insulin glargine.* Sponsor ID: NN2211-1697; EUCTR2005-003415-71-AT. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-003415-71-AT, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

886. WHO ICTRP 2012. *Randomized, controlled, parallel-group study to investigate the clinical effictiveness of early insulin treatment in patients with latent autoimmune diabetes in adults [LADA] - LIT.* Sponsor ID: S06GenMed601; EUCTR2006-004662-14-GB. Swansea NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004662-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

887. WHO ICTRP 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Insulin in Subjects with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: SYR-322-INS-011; EUCTR2005-004671-38-HU. Takeda Global Research & Development Center, Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-004671-38-HU, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

888. WHO ICTRP 2012. *INVESTIGACION DE LA OBESIDAD EN LAS INCRETINAS:EVALUACIÓN DE NUEVOS TRATAMIENTOS DE DIABETES. EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS CON INSULINA, LIRAGLUTIDE Y CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA MEJORIA DE LA DIABETES TIPO II EN PACIENTES CON OBESIDAD GRADO I - ORIENTD.* Sponsor ID: CA-IB001; EUCTR2010-024024-14-ES. CAIBER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024024-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

889. WHO ICTRP 2012. *Study of the effectiveness of bariatric surgery in the treatment of type II Diabetes Mellitus in patients with grade I obesity.* Sponsor ID: 1553-B-211; EUCTR2011-005884-25-ES. Servicio de Endocrinologia y Nutricion. Hospital Universitari Bellvitge (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005884-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

890. WHO ICTRP 2012. *Treatment of LADA.* Sponsor ID: BALAD; EUCTR2008-007945-29-SE. Institute of Cancer research and molecular medicine. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007945-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

891. WHO ICTRP 2012. *Effect of glicemia normalization in fasting conditions by insulinic intensive treatment on frequency of restenosis after periferic angioplastic in patients affected by diabetes mellitus type II. - ND.* Sponsor ID: LIMBISCHEMIA; EUCTR2008-000686-30-IT. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000686-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

892. WHO ICTRP 2012. *Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY) - GLORY.* Sponsor ID: GWT-2008-1; EUCTR2008-006860-12-DE. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006860-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

893. WHO ICTRP 2012. *Effects of liraglutide on pancreatic function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents.* Sponsor ID: LIRA-B-CELL; EUCTR2011-003335-63-IT. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003335-63, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

894. WHO ICTRP 2012. *Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 49/0316-Adjunct; NCT00971659. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00971659, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

895. WHO ICTRP 2012. *Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes Failing OAD Therapy.* Sponsor ID: BIASP-2163; NCT00598793. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00598793, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

896. WHO ICTRP 2012. *Can Insulin Glargine Improve Myocardial Function in Patients With T2D and Coronary Artery Disease (CAD).* Sponsor ID: HOE901/6035;HealthyHeart; NCT01035528. Munich Municipal Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01035528, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

897. WHO ICTRP 2012. *Comparing the Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 and Biphasic Human Insulin 30 on Blood Sugar Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-3681; NCT00807092. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00807092, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

898. WHO ICTRP 2012. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Twice Daily With Two Different Initial Dosage Split Regimens in Subjects With Type 2 Diabetes: An Extension to Trial BIASP-3756.* Sponsor ID: U1111-1118-0330;BIASP-3883; NCT01278160. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01278160, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

899. WHO ICTRP 2012. *Comparison of Glucovance to Insulin for Diabetes During Pregnancy.* Sponsor ID: 02-078; NCT00371306. Regional Obstetrical Consultants (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00371306, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

900. WHO ICTRP 2012. *Comparison of Insulin Glargine Versus Biphasic Insulin Aspart 30/70 or Biphasic Insulin Aspart 30/70 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1594; NCT00184626. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00184626, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

901. WHO ICTRP 2012. *Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment.* Sponsor ID: U1111-1114-4112;JapicCTI-101139;BIASP-3756; NCT01123980. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01123980, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

902. WHO ICTRP 2012. *Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment.* Sponsor ID: HOE901_4022; NCT00046462. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00046462, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

903. WHO ICTRP 2012. *Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 Combined With Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin.* Sponsor ID: BIASP-1960; NCT00669864. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00669864, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

904. WHO ICTRP 2012. *Effect of Biphasic Insulin Aspart 50 on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1858; NCT00627445. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00627445, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

905. WHO ICTRP 2012. *Effect of Inhaled Pre-prandial Human Insulin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1998-1540; NCT00427154. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00427154, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

906. WHO ICTRP 2012. *Effect of Repaglinide Versus Metformin Treatment in Non-Obese Patients With Type-2-Diabetes.* Sponsor ID: Reform; NCT00118963. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00118963, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

907. WHO ICTRP 2012. *Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1564; NCT00619697. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00619697, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

908. WHO ICTRP 2012. *Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 With Metformin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1579; NCT00624364. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00624364, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

909. WHO ICTRP 2012. *Efficacy and Safety of Inhaled Pre-prandial Human Insulin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1998-1390;2006-000796-15; NCT00348712. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00348712, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

910. WHO ICTRP 2012. *Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere/Insulin in Combination With Metformin or Technosphere/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agents in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: MKC-TI-103; NCT00332488. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00332488, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

911. WHO ICTRP 2012. *ELEONOR STUDY: Insulin Glulisine in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: HMR1964A_3514;2004-002731-62; NCT00272064. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00272064, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

912. WHO ICTRP 2012. *GLP-1 Agonist AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Basal Insulin.* Sponsor ID: EFC6016; NCT00715624. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00715624, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

913. WHO ICTRP 2012. *Glycemic And Blood Pressure Control In Type 2 Diabetes, In A Primary Care Unit: A Staged Management Strategy.* Sponsor ID: 6260; NCT00935805. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00935805, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

914. WHO ICTRP 2012. *Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study).* Sponsor ID: LANTU_L_02193; NCT00562172. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00562172, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: keine Ergebnisse vorhanden.

915. WHO ICTRP 2012. *Insulin Glargine Combination Therapies in Type II Diabetics.* Sponsor ID: HOE901_4027; NCT00783744. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783744, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

916. WHO ICTRP 2012. *Insulin Glargine First Line vs Metformin in Type 2 Diabetic Subjects.* Sponsor ID: GWT-2008-1; NCT00857870. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00857870, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

917. WHO ICTRP 2012. *Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: LANTU_L_01051; NCT00347100. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00347100, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: keine Ergebnisse vorhanden.

918. WHO ICTRP 2012. *Insulin Glargine v Rosiglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Therapy.* Sponsor ID: HOE901_4014; NCT00358124. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00358124, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

919. WHO ICTRP 2012. *Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: HMR1964A_4002; NCT00360698. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00360698, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

920. WHO ICTRP 2012. *Long-Term Effects of Insulin Plus Metformin Regimens on the Overall and Postprandial Glycemic Control of Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: F3Z-MC-IOOI;6146; NCT00191464. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00191464, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

921. WHO ICTRP 2012. *Metformin in Gestational Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: KMUMS705/07; NCT00681460. K. Marcinkowski University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00681460, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

922. WHO ICTRP 2012. *Metformin Versus Insulin in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 70471; NCT01087866. University of Oulu (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01087866, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

923. WHO ICTRP 2012. *Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin).* Sponsor ID: LANTU_L_02670; NCT00708578. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00708578, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

924. WHO ICTRP 2012. *Phenotype Evaluation in Insulin Naive Patients Using Lantus (Insulin Glargine).* Sponsor ID: HOE901_4043; NCT00653302. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00653302, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

925. WHO ICTRP 2012. *Remission Evaluation of Metabolic Interventions in Type 2 Diabetes (REMIT Pilot Trial).* Sponsor ID: Control#139433,143584;10-346;REMITPilot; NCT01181674. Population Health Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01181674, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

926. WHO ICTRP 2012. *South Danish Diabetes Study: Evaluation of the Antidiabetic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 001; NCT00121966. Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00121966, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

927. WHO ICTRP 2012. *Stop Emergency Room Visits for Hyperglycemia Project - District of Columbia (DC).* Sponsor ID: 2007-268; NCT01033773. Medstar Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033773, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

928. WHO ICTRP 2012. *The HOME Trial: Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects, a Randomized Controlled Trial.* Sponsor ID: MET/NL/97.01; NCT00375388. Bethesda General Hospital, Hoogeveen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00375388, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

929. WHO ICTRP 2012. *The LANCET Trial: A Trial of Long-acting Insulin Injection to Reduce C-reactive Protein in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 2006-P-000823;Lantus_L_00833; NCT00366301. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00366301, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

930. WHO ICTRP 2012. *ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia.* Sponsor ID: NSC-2314-B-075-014;VGHIRB201007016MB; NCT01717911. Taipei Veterans General Hospital,Taiwan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01717911, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

931. WHO ICTRP 2012. *Impact of Pioglitazone, Metformin and the combination of both on cardiovascular risk in insulin-treated patients with Type 2 diabetes – The PIOcomb Study - PIOcomb Study.* Sponsor ID: DE-PIO-028; EUCTR2007-006706-14-DE. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006706-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

932. WHO ICTRP 2013. *Comparing Efficacy and Safety of Insulin Detemir Plus Insulin Aspart and NPH Insulin Plus Human Soluble Insulin With or Without Metformin in Chinese Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: U1111-1123-7088;NN304-3954; NCT01486966. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01486966, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

933. WHO ICTRP 2013. *Efficacy of Metformin in Achieving Glycaemia Goals as Recommended for the Treatment of Gestational Diabetes in Non Obese Women.* Sponsor ID: 4965; NCT01756105. University Hospital, Strasbourg, France (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01756105, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

934. WHO ICTRP 2013. *Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients – Investigation on Postprandial Excursions of Proinsulin and PAI-1 Levels.* Sponsor ID: SAN-FORST-001; EUCTR2009-015993-37-DE. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015993-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

935. WHO ICTRP 2013. *Preservation of Beta-cell Function in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1003-623; NCT00232583. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00232583, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

936. WHO ICTRP 2013. *Metformin in Gestational Diabetes.* Sponsor ID: PTR521; ACTRN12605000266662. Commercial sector/Industry HRC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12605000266662, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

937. WHO ICTRP 2013. *Metformin in gestational diabetes: the offspring follow up.* Sponsor ID: ACTRN12605000311651; ACTRN12605000311651. Commercial sector/Industry HRC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12605000311651, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

938. WHO ICTRP 2013. *Testing insulin therapy and insulin/ metformin combination therapy for Type 2 Diabetes Mellitus prevention.* Sponsor ID: N.a; ACTRN12611001216909. Individual Rishaal Sharma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001216909.aspx, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

939. WHO ICTRP 2013. *Efficacy/Safety Study of Amaryl®M 1/500 mg Twice Daily Versus Amaryl® 4 mg Both in Combination With Lantus® in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: HANDOK2008.10; NCT00913367. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00913367, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

940. WHO ICTRP 2013. *A multi-national, open labelled, randomised, stratified, parallel group 36 week comparison of twice daily Biphasic Insulin Aspart 30 versus thrice daily Biphasic Insulin Aspart 50 and 70 all in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: BIAsp-1440; EUCTR2004-002778-50-AT. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-002778-50-AT, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

941. WHO ICTRP 2013. *Metformin Treatment in Gestational Diabetes and Noninsulin Dependent Diabetes in Pregnancy in a Developing Country.* Sponsor ID: Metformingdm&t2dm; NCT01855763. Dow University of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01855763, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

942. WHO ICTRP 2013. *Effectiveness of Metformin Compared to Insulin in Pregnant Women With Mild Preexisting or Early Gestational Diabetes.* Sponsor ID: UNC08-0898; NCT00835861. University of North Carolina, Chapel Hill (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00835861, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

943. WHO ICTRP 2013. *Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: AZ-SAX-001; EUCTR2009-016745-25-DE. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016745-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

944. WHO ICTRP 2013. *Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260 AM4).* Sponsor ID: 0431-260; NCT01462266. Merck (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01462266, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

945. WHO ICTRP 2013. *Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult.* Sponsor ID: LADA; NCT01140438. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01140438, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

946. WHO ICTRP 2013. *Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT).* Sponsor ID: 465; NCT00032487. Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00032487, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

947. WHO ICTRP 2013. *Metformin Versus Insulin in Gestational Diabetes.* Sponsor ID: 246/2005; NCT01240785. Turku University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01240785, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

948. WHO ICTRP 2013. *Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy.* Sponsor ID: KIIT-KMC-0701; NCT00474838. Kyunghee University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00474838, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

949. WHO ICTRP 2014. *AFFIRM trial:Alterations in Faecal Flora Intrinsically Related to Metformin.* Sponsor ID: 26948; NTR1775. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1775, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

950. WHO ICTRP 2014. *Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NL26046.041.09; NTR2022. University Medical Center Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2022, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

951. WHO ICTRP 2014. *Insulin combination therapy in type 2 diabetes.* Sponsor ID: ISRCTN29335793; NTR660. Sanofi-Aventis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR660, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

952. WHO ICTRP 2014. *Efficacy and mechanisms of a short course of intensified insulin treatment on remission or responsiveness to oral therapy in type 2 diabetes.* Sponsor ID: INS-PI-TO; EUCTR2011-001509-28-IT. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001509-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

953. WHO ICTRP 2014. *A Trial Comparing Two Therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDM; NCT00960661. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00960661, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

954. WHO ICTRP 2014. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 With Anti-Diabetic Drugs in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-2186; NCT00097279. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00097279, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

955. WHO ICTRP 2014. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30, 50/50, and 30/70 in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1440; NCT00184574. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00184574, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

956. WHO ICTRP 2014. *Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1250-1836; NCT00611884. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00611884, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

957. WHO ICTRP 2014. *Effect of Different Insulin Administrations, All in Combination With Metformin, on Glycaemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Oral Anti-diabetic Drugs.* Sponsor ID: U1111-1112-6407;INS-3782;

NCT01068652. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068652, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

958. WHO ICTRP 2014. *Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-1697; NCT00331851. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00331851, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

959. WHO ICTRP 2014. *Effects of Exenatide and Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 2993-114; NCT00097500. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00097500, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

960. WHO ICTRP 2014. *Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin.* Sponsor ID: JDC/SITA/021/2011; NCT01341717. Jothydev's Diabetes and Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01341717, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

961. WHO ICTRP 2014. *Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Control on DPP-4 Inhibitor Therapy.* Sponsor ID: U1111-1149-1632;LANTUL06638; NCT02027753. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02027753, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

962. WHO ICTRP 2014. *Efficacy and Safety of Metformin Plus Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1570; NCT00592969. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00592969, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

963. WHO ICTRP 2014. *Efficacy of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Basal-bolus Multiple Daily Injections Regimen in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: AOL2008;0816202; NCT00942318. University Hospital, Toulouse (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00942318, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

964. WHO ICTRP 2014. *Glyburide and Metformin for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. Systematic Review*. Sponsor ID: IIBSP-ADO-2013-153; NCT01998113. Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01998113, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

965. WHO ICTRP 2014. *Glycemia in Diabetic Elders Trial.* Sponsor ID: NA_00052707; NCT02029846. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02029846, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

966. WHO ICTRP 2014. *The Effect of Simple Basal Insulin Titration, Metformin Plus Liraglutide for Type 2 Diabetes With Very Elevated HbA1c - The SIMPLE Study.* Sponsor ID: STU072013-030; NCT01966978. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01966978, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

967. WHO ICTRP 2014. *Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin.* Sponsor ID: U1111-1125-0850;2011-004930-33;BIASP-3963; NCT01519674. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01519674, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

968. WHO ICTRP 2014. *A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: H9X-CR-GBDK;13439; NCT01648582. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01648582, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

969. WHO ICTRP 2014. *Does the drug Galvus enhance the effects of a protein preload to reduce blood glucose concentrations after a meal?* Sponsor ID: CLAF237AAU04T; ACTRN12612001005842. Individual Professor Michael Horowitz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001005842.aspx, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

970. WHO ICTRP 2014. *Study of Liraglutide Versus Insulin on Liver Fat Fraction in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CE09.159; NCT01399645. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01399645, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

971. WHO ICTRP 2014. *A Study of the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-016 AM2).* Sponsor ID: MK-3102-016;3102-016; NCT01682759. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682759, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

972. WHO ICTRP 2014. *Early Intermittent Intensive Insulin Therapy as an Effective Treatment of Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 12-0263-A; NCT01755468. Mount Sinai Hospital, Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01755468, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

973. WHO ICTRP 2014. *FLuctuATion Reduction With inSULin and Glp-1 Added togetheR (FLAT-SUGAR).* Sponsor ID: 42178-E/G; NCT01524705. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01524705, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

974. WHO ICTRP 2014. *Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?* Sponsor ID: 08-057; NCT01215331. Université de Sherbrooke (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01215331, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

975. WHO ICTRP 2014. *Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin.* Sponsor ID: CLAF237AFR07; NCT01871558. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01871558, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

976. WHO ICTRP 2014. *A clinical trial to to compare pregnancy outcome in women with diabetes and poly cystic ovarin syndrome (PCOS) treated with metformin.* Sponsor ID: N.a; CTRI/2009/091/000709. None (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=893, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

977. WHO ICTRP 2014. *A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy (MK-3102-024).* Sponsor ID:

3102-024; NCT01755156. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01755156, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

978. WHO ICTRP 2014. *Can oral medication replace Insulin Injections in pregnant women with Diabetes.* Sponsor ID: N.a; CTRI/2011/08/001956. ICMR (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3378, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

979. WHO ICTRP 2014. *Comparision metformin and insulin for treatment of diabetes gestational.* Sponsor ID: N.a; JPRN-UMIN000005393. Sao Paulo University - Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

980. WHO ICTRP 2014. *Comparison of metformin and insulin in treatment of gestational diabetes.* Sponsor ID: N.a; IRCT201104162699N5. Vice Chancellor for Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.irct.ir/searchresult.php?id=2699&number=5, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

981. WHO ICTRP 2014. *Comparison of metformin and vildagliptin in type 2 diabetes assessed by meal tolerance test.* Sponsor ID: N.a; JPRN-UMIN000010543. Naga Municipal Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

982. WHO ICTRP 2014. *Comparison of Metformin with Glyburide in gestational diabetes.* Sponsor ID: N.a; CTRI/2014/02/004418. Christian Medical College and Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8029, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

983. WHO ICTRP 2014. *Comparison of two regimens of Insulin and Insulin-Metformin in glycemic control of type 2 Diabetic patients after CABG surgery.* Sponsor ID: N.a; IRCT201008084365N5. Mazandaran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4365&number=5, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

984. WHO ICTRP 2014. *Effect of pioglitazone and metformin in combination with insulin therapy in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: N.a; JPRN-UMIN000003830. Chigasaki Municipal Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

985. WHO ICTRP 2014. *Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: N.a; JPRN-UMIN000002099. Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

986. WHO ICTRP 2014. *Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005).* Sponsor ID: 8835-005; NCT02099110. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02099110, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

987. WHO ICTRP 2014. *Evaluation of metformin induced lactic acidosis in Type 2 Diabetic Patients after CABG Surgery.* Sponsor ID: N.a; IRCT201008084365N4. Mazandaran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4365&number=4, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

988. WHO ICTRP 2014. *Metformin for gestational diabetes mellitus.* Sponsor ID: N.a; IRCT201306057841N4. Isfahan University of Medical Sciences, Vice-Chancellery for Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.irct.ir/searchresult.php?id=7841&number=4, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

989. WHO ICTRP 2014. *Metformin in the management of gestational diabetes mellitus.* Sponsor ID: N.a; IRCT201105075591N2. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5591&number=2, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

990. WHO ICTRP 2014. *Pioglitazone and/or Metformin as Treatment for Cognitive Impairments and Risk of Stroke in Patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: N.a; ChiCTR-TCH-10001013. Union Hospital of Fujian Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=392, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

991. WHO ICTRP 2014. *Study of Sitagliptin Treatment for Glycemic Control and Prevention of GAD-Ab Positive Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus in Osaka.* Sponsor ID: N.a; JPRN-UMIN000007926. STGP-OSAKA study group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

992. WHO ICTRP 2014. *Study to Assess Safety & Efficacy of Sitagliptin as Initial Monotherapy for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Participants (MK-0431-083).* Sponsor ID: 0431-083; NCT01485614. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01485614, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

993. WHO ICTRP 2014. *This study is done to assess Effectiveness and Safety study of a three drug combination with a two drug combination for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients who have never received insulin.* Sponsor ID: SCARC/2011/02; CTRI/2011/06/001841. Abbott India Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2755, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

994. WHO ICTRP 2014. *To compare the effect of oral drugs for Type 2 diabetes mellitus with insulin therapy in two randomised groups,to see remission of diabetes in two arms.* Sponsor ID: N.a; CTRI/2012/07/002816. ICMR (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3980, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

995. WHO ICTRP 2014. *Treatment with metformin to reduce insulin requirements in Diabetes in Pregnancy.* Sponsor ID: N.a; SLCTR/2011/009. None (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=SLCTR/2011/009, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

996. WHO ICTRP 2014. *use of oral hypoglycemic drug in pregnant diabetic women.* Sponsor ID: N.a; CTRI/2013/10/004055. Maulana Azad Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5526, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

997. WHO ICTRP 2014. *A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-289).* Sponsor ID: 2012-004035-23;0431A-289; NCT01760447. MERCK SHARP & DOHME CORP.

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01760447, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

998. WHO ICTRP 2014. *A Study to Compare Taspoglutide and Insulin Glargine in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy.* Sponsor ID: ZC22565; NCT01051011. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01051011, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

999. WHO ICTRP 2014. *A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007).* Sponsor ID: 2013-003290-95;B1521017;8835-007; NCT02033889. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02033889, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

1000. WHO ICTRP 2014. *Early management of type 2 diabetes: the way to regression or remission.* Sponsor ID: N.a; ISRCTN81672669. St Carlos Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://isrctn.org/ISRCTN81672669, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

1001. WHO ICTRP 2014. *Management of Mild Gestational Diabetes Mellitus (GDM).* Sponsor ID: Metform02; ISRCTN86503951. Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://isrctn.org/ISRCTN86503951, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

1002. WHO ICTRP 2014. *Metformin improves Endothelial function, endothelial progenitor cells and cardiovascular Risk factors In Type 1 diabetes (MERIT study).* Sponsor ID: 12264;; ISRCTN26092132. Gateshead Health NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://isrctn.org/ISRCTN26092132, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

1003. WHO ICTRP 2014. *Randomised controlled trial of nocturnal insulin glargine versus human insulatard in combination with metformin in patients with type two diabetes currently treated with metformin/insulatard combination therapy.* Sponsor ID: N0237101842; ISRCTN76123473. Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN76123473, abgerufen am:

19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3b nicht erfüllt.

1004. WHO ICTRP 2014. *Reduced urine albumin excretion in community based collaborative care in elderly Chinese with type 2 diabetes.* Sponsor ID: YuB052;; ISRCTN19750520. Ministry of Health of the People?s Republic of China (Hrsg.). Verfügbar unter: http://isrctn.org/ISRCTN19750520, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

1005. WHO ICTRP 2014. *Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006).* Sponsor ID: 2013-003697-26;B1521015;8835-006; NCT02036515. MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02036515, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

1006. WHO ICTRP 2014. *Study of laparoscopic biliopancreatic diversion modality for treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI between 30 and 35. [Estudio y resultados de una modalidad de derivación biliopancreática laparoscópica para el tratamiento de la diabetes tipo.* Sponsor ID: PI10/02340;; ISRCTN59207763. Aragon Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://isrctn.org/ISRCTN59207763, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

1007. WHO ICTRP 2014. *The effect of Metformin in women with Type 2 diabetes during pregnancy.* Sponsor ID: N.a; ISRCTN00928792. The Centre for Mother, Infant, and Child Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://isrctn.org/ISRCTN00928792, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

1008. WHO ICTRP 2014. *UK Prospective Diabetes Study - post study monitoring (PSM) and cohort follow-up (CFU).* Sponsor ID: G8109618(nowincorporatesG8815630); ISRCTN75451837. Medical Research Council (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN75451837, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3a nicht erfüllt.

## Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

## Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

## Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.23

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **-** | **Studienziel** | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Das Ziel der Studie ist die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo. Hierbei wurde die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo überprüft. Die Verabreichung erfolgte 24 Wochen als Zusatztherapie zu Metformin oder zu Metformin+Sulfonylharnstoff bei Patienten mit T2DM und ungenügender Blutzuckerkontrolle.<br>Zudem wurde im Rahmen der Studie die Wirksamkeit, die Sicherheit und Verträglichkeit von 25 mg Empagliflozin bei Patienten mit sehr geringer Blutzuckerkontrolle unverblindet in einem *open-label*-Arm überprüft. Die Studie wurde in Bezug auf die Hintergrundbehandlung stratifiziert und die Strata unabhängig voneinander betrachtet. Bei der Hintergrundbehandlung handelte es sich entweder um Metformin allein (Subgruppe A) oder um Metformin in der Kombination mit Sulfonyl-harnstoff (Subgruppe B).<br>Getestete Hypothesen:<br>$H_{0,1}$: Keine Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo<br>$H_{1,1}$: Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo<br>$H_{0,2}$: Keine Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo<br>$H_{1,2}$: Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo<br><br>Beiden Hypothesen wurde eine gleichwertige Bedeutung zugeschrieben. Es gab keine *a priori* Annahme der Testreihenfolge der beiden separaten Hypothesen.<br>Für die Testung von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo, wurde ein 2- |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | seitiger Test mit α = 0,05 durchgeführt.<br>Für die Analyse der Endpunkte wurden die Hypothesen mit einem Signifikanzniveau von 0,025 getestet.<br><br>Es wurde keine Hypothesentestung für den *open-label*-Arm der Studie durchgeführt. |
| **-** | **Methoden** | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo). |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Insgesamt gab es sieben lokale und zwei globale Protokolländerungen.<br>Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen:<br>Patienten werden mit einem HbA1c –Wert zwischen ≥7,0% und ≤10,0% statt zwischen ≥7,0% und ≤11,0% in die Studie eingeschlossen.<br>Patienten in der *open-label*-Gruppe sollten ihre 8-Punkt-Plasmaglukoseprofile dokumentieren und ihre Heim-Plasmaglukosemessgeräte zwischen der ersten und dritten Visite erhalten.<br>Patienten mit akutem Koronarsyndrom (nicht-STEMI, STEMI, unstabile Angina pectoris-Patienten) wurden aus der Studie ausgeschlossen.<br>Falls die HbA1c-Schwelle von >8,5% bei einem Patienten zwischen den Wochen 12 und 24 überschritten wird, wird eine *rescue*-Medikation verabreicht.<br>Zur Gewähleistung einer erhöhten Patientensicherheit erfolgte die Beratung zur Sammlung der Laborstichproben vor der Verordnung der Versuchsmedikation und nicht unbedingt vor der Verordnung der Hintergrundtherapie.<br>Die Bewertung des Laborparameters *alpha* 1-Mikroglobulin im Urin entfiel.<br>Nur Patienten, die dem Zeitplan der Visiten, zusätzlich zur Erfüllung aller Einschlusskriterien, folgen konnten, wurden in die Studie aufgenommen.<br>Beispiele für Arzneimittel gegen Adipositas wurden aus den Ausschlusskriterien entfernt.<br>Präzisierung der *rescue*-Medikation-Prozedur sowie Hinzunahme einer weiteren HbA1c-Messung vor Einnahme der *rescue*-Medikation.<br>Die kurzzeitige Verwendung von Insulin war nur in Notfällen und bei Hospitalisierung gestattet.<br>Entsprechend einer Forderung der FDA wurden Leberschäden als zusätzliches signifikantes unerwünschtes Ereignis mit aufgenommen.<br>Bei klinisch relevanten Abweichungen, die in der zweiten Visite oder im EKG der dritten Visite entdeckt wurden, galt, dass diese bereits bei der Unterzeichnung der Einverständniserklärung existent waren.<br>Jedes hypoglykämische Ereignis wurde bei einem PG-Wert ≤70 mg/dl aufgezeichnet, anstatt bei <70 mg/dl.<br>Pharmakokinetische Tests wurden etwa bei 50% der Patienten pro Region und Hintergrundtherapie durchgeführt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Wichtige Punkte der lokalen Protokolländerungen:<br>Zwischen den Visiten 3 und 4 wurde eine Visite per Telefon in Frankreich hinzugefügt, um weitere Informationen bezüglich der Sicherheit und Compliance zu sammeln.<br>Die *open-label*-Gruppe wurde in Deutschland aus Sicherheitsgründen aus dem Protokoll entfernt.<br>Veränderung des Einschlusskriteriums HbA1c auf ≥7% und ≤9% für Patienten im randomisierten Studienarm in Deutschland.<br>In China wurde der Einschluss von Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingeschränkt.<br>Patienten mit einem *alpha* 1-Mikroglobulin-/Kreatin-Wert von >28 mg/g wurden in China ausgeschlossen.<br>In Indien wurden nur Patienten zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u><br>• Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM<br>• Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der *screening*-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist.<br>• Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan.<br>• Zuvor erfolgte Behandlung mit Metformin oder Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (unveränderte Therapie innerhalb 12 Wochen vor Randomisierung). Die angewandte Metformin-Dosis betrug mindestens 1.500 mg pro Tag bis hin zur maximal tolerierbaren Dosis. Die Sulfonyharnstoff-Dosis betrug mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen bis hin zur maximal tolerierten Dosis.<br>• HbA1c beim *screening*:<br>• HbA1c ≥7,0% und ≤10,0% bei randomisierter Behandlung (HbA1c von ≥7,0% und ≤9,0% in Deutschland)<br>• HbA1c von >10,0% im *open-label*-Arm (*open-label*-Arm in Deutschland nicht zugelassen)<br>• Alter beim *screening* ≥18 Jahre (≤ 65 Jahre [Indien])<br>• BMI beim *screening* ≤ 45 kg/m²<br><br><u>Ausschlusskriterien:</u><br>• Während der *run-in*-Phase mit Placebo unkontrollierte Hyperglykämien mit einem PG-Wert von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach nächtlichem Fasten und einer 2. bestätigenden Messung<br>• Aktues Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris, Schlaganfall, oder transiente ischämische Attacke [TIA]) drei Monate vor Unterzeichnung der Einwilligung<br>• Lebererkrankung, definiert als SGOT, SGPT oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs<br>• Bariatrische Eingriffe innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Eingriffe, die eine Malabsorption hervorrufen |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | könnten<br>• Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren<br>• Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachen (z.B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie)<br>• Anti-Adipositas-Behandlung drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen zum Zeitpunkt des *screenings*, die zu einem instabilen Körpergewicht führen<br>• Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM<br>• Frauen in der Prämenopause mit der letzten Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen<br>• Alkohol- oder Drogenabusus innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten Compliance führt<br>• Einnahme eines anderen Medikamentes im Rahmen einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage<br>• Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte<br>• Jegliche anderen Antidiabetes-Medikamente innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung, ausgeschlossen solche, die als Hintergrundtherapie zugelassen sind<br>• Nierenfunktionseinschränkung, bestimmt durch die glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73m² während des *screening*s oder während der Placebo-*run-in*-Phase<br>• Kontraindikation zu Metformin oder Sulfonylharnstoffen<br>• Zusätzliches Kriterium in China: glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min, *alpha* 1-Mikroglubulin/Kreatinin Rate >28 mg/g zur Visite 1 |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multinationale, multizentrische Studie mit 148 Studienzentren in 12 Ländern (China, Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexico, Slowakei, Slowenien, Taiwan, Türkei, USA).<br>Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (*Oracle Clinical Remote Data Capture System*). |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <u>Bei Vorbehandlung mit Metformin±Sulfanylharnstoff:</u><br>Offene Placebo-*run-in*-Phase für zwei Wochen.<br><u>Behandlung in der Metformin-Studiengruppe:</u><br>Unveränderte Behandlung mit Metformin.<br>Behandlung mit Studienmedikation für 24 Wochen.<br>Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo/1 Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten.<br><u>Behandlung in der Metformin+Sulfanylharnstoff-Studiengruppe:</u><br>Unveränderte Behandlung mit Metformin und Sulfanylharnstoff.<br>Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo/1 Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten. |

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Behandlung mit Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg oder Placebo und Metformin+Sulfonylharnstoff.</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:
<table>
<tr><th>Nr. der Visite</th><th>Studienwoche</th><th>Tage ab Randomisierung</th></tr>
<tr><td>1</td><td>-3 (screening)</td><td>-21</td></tr>
<tr><td>2</td><td>-2 (Placebo-run-in)</td><td>-14</td></tr>
<tr><td>3</td><td></td><td>1</td></tr>
<tr><td>4</td><td>6</td><td>43</td></tr>
<tr><td>5</td><td>12</td><td>85</td></tr>
<tr><td>6</td><td>18</td><td>127</td></tr>
<tr><td>7</td><td>24</td><td>169</td></tr>
<tr><td>8</td><td>25 (follow-up)</td><td>176</td></tr>
</table>
<u>Der Hauptzielparameter</u> HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo-run-in) und 8 (follow-up).<br>
Als zentraler sekundärer Endpunkt wurde das Körpergewicht bei den Visiten 1 (screening), 3 und 7 erfasst. Die Änderung des durchschnittlichen täglich ermittelten PG-Wertes wurde bei den Visiten 3 und 7 erhoben.<br><br>
<u>Primärer Endpunkt:</u><br>
• Änderung des HbA1c-Wertes von baseline bis Woche 24 (baseline ist der letzte Wert vor der Randomisierung).<br>
<u>Zentrale sekundäre Endpunkte:</u><br>
• Änderung des Körpergewichtes vón baseline bis Woche 24<br>
• Änderung der durchschnittlichen täglich gemessenen Plasmaglukose während 24 Wochen (unter Verwendung des 8-Punkt-Plasmaglukoseprofils)<br>
<u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u><br>
• Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0% oder <6,5% nach 24 Wochen<br>
• Erreichen des Eintritts der relativen Wirksamkeitsantwort durch Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5% nach 24 Wochen<br>
• Änderung der NPG von baseline bis Woche 24<br>
• Änderung des Hüftumfangs während 24 Wochen<br>
• Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks von baseline bis Woche 24<br>
• Erreichen eines Blutdrucks SBP/DBP <130/80 mmHg nach 24 Wochen<br>
• Prozentualer Anteil der Patienten mit Hypertonie in der Krankengeschichte und mit einem Blutdruck, der zur baseline nicht dem Zielwert entspricht, von <130/80 mmHg nach 24 Wochen<br>
• Gewichtsreduktion >5% nach 24 Wochen<br>
• Kombinierte Endpunkte: HbA1c Reduktion von ≥0,5%, Reduktion des systolischen Blutdrucks von >3 mmHg, Abnahme des Körpergewichts >2% während 24 Wochen<br>
• Einsatz von rescue-Medikation</td></tr>
</table>

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Sicherheitsrelevante Endpunkte:<br>• Unerwünschte Ereignisse<br>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse inklusive protokollspezifischen signifikanten unerwünschten Ereignissen (verminderte Nierenfunktion und Leberverletzungen), protokollspezifischen unerwünschten Ereignissen (hypoglykämische Ereignisse, Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen) und Analyseplan-spezifischen unerwünschten Ereignissen (Volumenverlust)<br>• Kardiovaskuläre Ereignisse<br>• Veränderungen von *baseline* in den klinischen Laborwerten, Vitalparameter, 12-Kanal-EKG<br>Pharmakokinetische Endpunkte:<br>• Niedrigste *steady-state*-Plasmakonzentration von Empagliflozin in den Wochen 12 und 24<br>Endpunkte, die auf Biomarkern basieren (Erfassung von *baseline* bis Woche 24):<br>• C-Peptid<br>• NPG<br>• Verhältnis von Proinsulin/Insulin<br>• Verhältnis von Insulin/C-Peptid<br>• Verhältnis von Insulin/Glucose<br>• Homeostase-Modell zur Erfassung der Insulinresistenz und Sekretion<br>• Abweichungsindex<br>Durch Patienten berichtete Endpunkte:<br>a) EQ-5D *Visual Analogue Scale* und Index *Scores* zum Gesundheitszustand bei Visiten<br>b) Verbrauch von Ressourcen des Gesundheitssystems als kumulative Daten über die Zeit<br>Endpunkte basierend auf dem Nahrungstoleranztest (*Meal tolerance test*): Veränderungen zwischen *baseline* und Woche 24 für eine Subgruppe von Patienten<br>• Post-prandialer Glukosewert<br>• Inkrementelle *area under the curve* der Glukose, des C-Peptids, des Insulins und der abgeleiteten Verhältnisse |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Siehe Punkt 3b. |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die durchschnittliche Veränderung im HbA1c-Wert von *baseline* bis Woche 24 um -0,5% wurde für Empagliflozin im Vergleich zum Placebo, mit einer SD von 1,2%, angenommen.<br>Um einen Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,025 für jede primäre Hypothese zeigen zu können und mit der Annahme, dass HbA1c-Werte normalverteilt sind, wurde eine Stichprobe von 174 Patienten benötigt. Diese hätte eine Power ≥95% für einen paarweisen Vergleich und eine Gesamt-Power von ≥90%. Mit einer angenommenen *drop-out*-Rate von 15% würde die Fallzahl aus 205 Patienten pro Studienarm bestehen. Für diese Studie mit sechs Vergleichsgruppen wurde die Stichprobe von insgesamt 1230 randomisierten Patienten errechnet, mit 615 Patienten pro Substudie. |
| **7b** | Falls notwendig, | Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant und auch nicht |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | durchgeführt.<br>Die Studie wurde planmäßig (24 Wochen Behandlungszeit und eine Woche *follow-up*) durchgeführt. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor organisiert.<br>Die Randomisierung wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch das System IXRS bestimmt. |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen je nach Substudie (Metformin alleine oder Metformin+Sulfonylharnstoff) lag bei 1:1:1.<br>Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim *screening* (<8,5%; ≥8,5%), der Nierenfunktion beim *screening* und der geografischen Region. Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden 6er-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet. |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in das CRF eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren.<br>Patienten der *open-label*-Behandlungsgruppe wurde bei einem kombinierten Besuch von Termin 2 und 3 im Anschluss an den Erstbesuch eine Medikamentennummer für Empagliflozin 25 mg zugeteilt. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Siehe Punkt 8a. |
| **11** | Verblindung | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Die Placebo-*run-in*-Phase dieser Studie wurde als *open-label* durchgeführt, sodass sowohl Prüfarzt als auch Patient wussten, dass der Patient ein Placebo während der Einführungsphase erhielt. Der Randomisierungszeitraum dieser Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass nach Randomisierung weder Patient, noch Prüfarzt, noch irgendein anderer Beteiligter an der Studienauswertung oder mit einem Interesse an der Verblindung, Wissen über die tatsächliche Behandlung des Patienten erlangen konnte, mit Ausnahme der Prüfarzt biologischer Proben. Die Verblindung war nicht anwendbar für Patienten im *open-label*-Arm. Der Zugang zur Randomisierung wurde beschränkt auf speziell zur Randomisierung verantwortliches Personal; dies wurde über ein Geheimhaltungsabkommen überwacht und dokumentiert, welches im CTMF aufbewahrt wurde. Die Kodierung der Randomisierung wurde für Bioanalysten zugänglich gemacht, um pharmakokinetische Proben von Placebo-Patienten auszuschließen. Die Bioanalysten durften die Randomisierungsscodes oder die Ergebnisse der Messungen erst nach der offiziellen Entblindung offenlegen.<br>Ein Sicherheitsentschlüsselungscode war über die Prüfarzt mittels IXRS erhältlich. Diese Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente notwendig für den Prüfarzt war, um eine geeignete medizinische Therapie zu bestimmen oder um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten entschlüsselt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des Fragebogens dokumentiert werden. Die Verblindung durfte nur dann aufgedeckt werden, wenn alle Fragebögen und alle anderen elektronischen Daten in die Datenbank eingefügt wurden, nachdem alle Fragestellungen beantwortet waren und die Datenbank verschlossen wurde. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Pro Patient wurden täglich zwei Tabletten entsprechend einem *double-dummy*-Design verabreicht. Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (z.B. Empagliflozin 25 mg) und die zweite Tablette enthielt ein Placebo, das dem Aussehen der jeweils anderen Dosis entsprach (z.B. Placebo entsprechend Empagliflozin 10 mg). |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die statistischen Auswertungen erfolgten separat für die Substudie A und Substudie B. Die Hypothese der Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo den primären Endpunkt betreffend wurde anhand ANCOVA überprüft. Die Analyse wurde adjustiert nach geografischer Region, Nierenfunktion und *baseline*-HbA1c. Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes wurde ebenfalls mit dem ANCOVA-Modell unter Verwendung einer *Restricted Maximum Likelihood*-Methode durchgeführt.<br>Die zentralen sekundären Endpunkte wurden über einen Hierarchietest mit dem ANCOVA-Modell analysiert.<br>Die Subgruppenanalysen wurden für die primären und zentralen sekundären Endpunkte durchgeführt. Subgruppen waren Alter, Rasse, *baseline*-HbA1c, Geschlecht und Diabetesdauer. Für sekundäre Endpunkte wie NPG und Blutdruck wurde das ANCOVA Modell verwendet. Alle restlichen Endpunkte wurden deskriptiv beschrieben. Biomarker wurden ebenfalls deskriptiv beschrieben und zusätzlich die Änderung von *baseline* zu Woche 24 mit ANCOVA Modellen dargestellt. Der Einsatz |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | von *rescue*-Medikation wurde, adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c, über eine logistische Regression analysiert. Zusätzlich wurde der erstmalige Einsatz von *rescue*-Medikation über die Kaplan-Meier-Überlebenskurve im Vergleich zum Log-Rank-Test dargestellt.<br>Die Daten des *open-label*-Arms und die Sicherheitsanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für Laborparameter wurden ANCOVA-Analysen verwendet. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen wurden für primäre und zentrale sekundäre Wirksamkeitsparameter durchgeführt.<br>ANCOVA Modelle wurden für jede Subgruppe separat angepasst.<br>Subgruppenanalysen des primären Endpunkts wurden adjustiert auf Therapie, *baseline*-HbA1c-Wert, Nierenfunktion, geografische Region, Subgruppe und Interaktionsdauer.<br>Folgende Subgruppen wurden untersucht:<br>Alter, HbA1c, BMI , Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in der Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS, Proinsulinrate.<br><br>Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten Ergebnissen wurden mit einem Forest-Plot für jeden Endpunkt (p<0.1) grafisch dargestellt. |
| **-** | **Resultate** | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Anzahl der Studienteilnehmer<br><br>a) Randomisierte Patienten<br><br>Hintergrundtherapie Metformin<br>Empagliflozin 10 mg: 217<br>Empagliflozin 25 mg: 214<br>Placebo: 207<br>*Open-label*-Arm: 69<br><br>Hintergrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff:<br>Empagliflozin 10 mg: 226<br>Empagliflozin 25 mg: 218<br>Placebo: 225<br>*Open-label*-Arm: 103<br><br>b) Behandelte Patienten<br><br>Hintergrundtherapie Metformin:<br>Empagliflozin 10 mg: 217<br>Empagliflozin 25 mg: 213<br>Placebo: 207<br>*Open-label*-Arm: 69<br><br>Hintergrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff:<br>Empagliflozin 10 mg: 225<br>Empagliflozin 25 mg: 216<br>Placebo: 225 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | *Open-label*-Arm: 101<br><br>c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden:<br><br>Hintergrundtherapie Metformin:<br>Empagliflozin 10 mg: 217<br>Empagliflozin 25 mg: 213<br>Placebo: 207<br>*Open-label*-Arm: 69<br><br>Hintergrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff:<br>Empagliflozin 10 mg: 225<br>Empagliflozin 25 mg: 216<br>Placebo: 225<br>*Open-label*-Arm: 101 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe unten: CONSORT-Flussdiagramm. |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Studie wurde durchgeführt von 07/2010 bis 02/2012. |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet. |

**a: nach CONSORT 2010.**

CONSORT: *Consolidated statement of reporting trials;* eCRF: *electronic case report form*; EKG: Elektrokardiogramm; FDA: US-amerikanische Gesundheitsbehörde (engl. *Food and drug administration);* GCP: *Good clinical practice*; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IXRS: *Interactive voice and web response system;* PG: Plasmaglukose; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung (engl. *ST-elevation myocardial infarction)*;

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

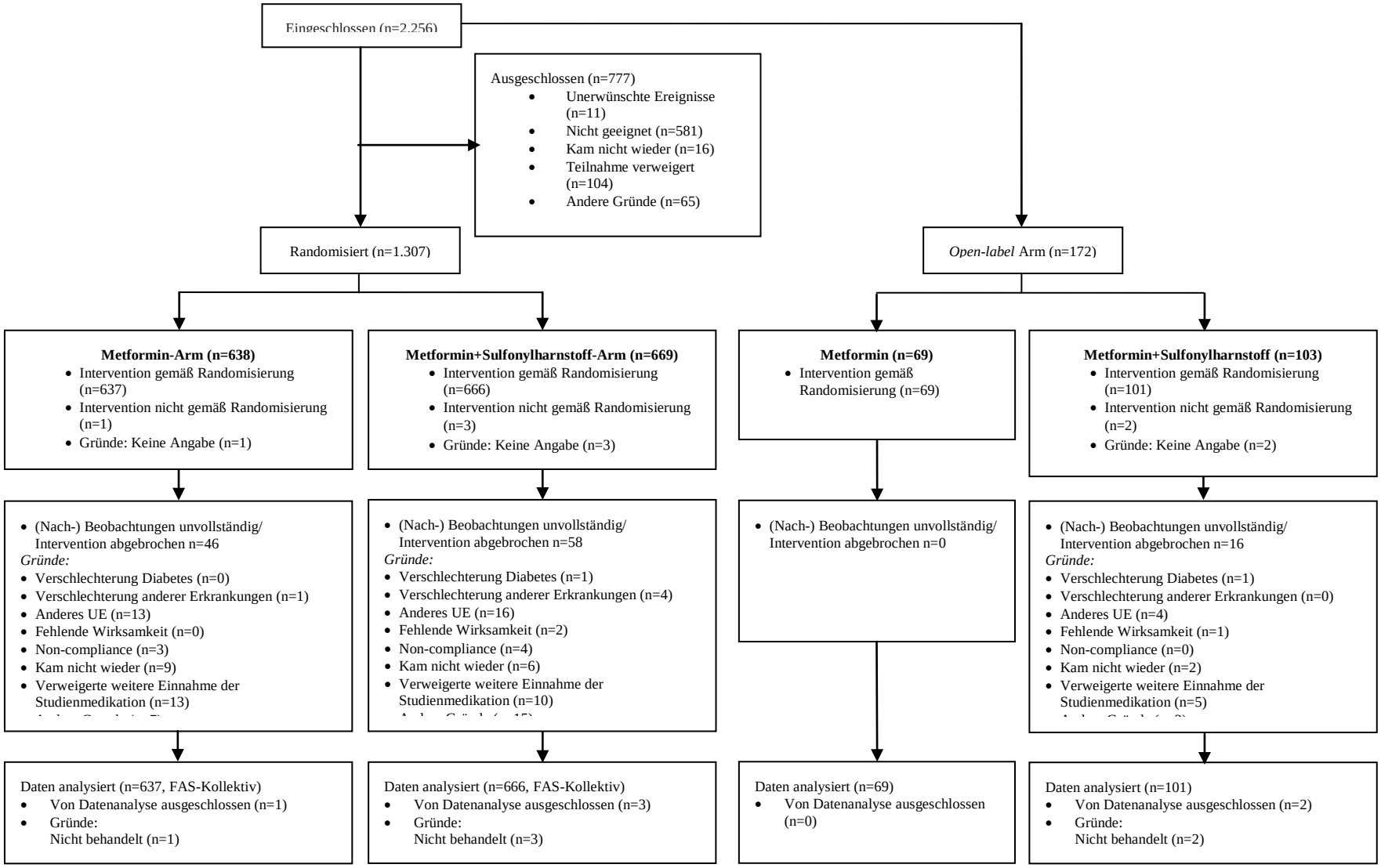



Abbildung 4- 3: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.23

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.33

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik von Empaglifozin (10 mg/Tag und 25 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo.<br>Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte über 78 Wochen als Zusatztherapie zu Basalinsulin (Glargin, Detemir oder NPH Insulin allein) in einer fixen Dosierung in den ersten 18 Wochen (mit Ausnahme der *rescue*-Medikation) und einer variablen Dosierung in den folgenden 60 Wochen ±Metformin±Sulfonylharnstoff bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle.<br><br>Hypothesen:<br>- Die primäre Analyse bestand aus dem paarweisen Vergleich jeder der beiden Dosierungen von Empagliflozin mit Placebo. Daher wurden zwei Null- und zwei Alternativhypothesen getestet:<br>$H_{0,1}$: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo<br>$H_{1,1}$: Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo<br>$H_{0,2}$: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo<br>$H_{1,2:}$ Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo<br><br>Beide Hypothesen wurden mit einem Signifikanz-Niveau von 2,5% getestet, was der Hälfte des gesamten Signifikanzniveaus von 5% entspricht, gleichmäßig aufgeteilt auf die beiden zu vergleichenden Behandlungen. Es gab keine *a priori* Annahme bzgl. der Testreihenfolge der beiden Hypothesen.<br><br>Für den zentralen sekundären Endpunkt der Änderung der Basalinsulin-Dosis von *baseline* bis Woche 78 wurden die Null- und Alternativhypothesen wie folgt beschrieben:<br>$H_{0,1a}$: Kein Unterschied in der Änderung der Basalinsulindosis in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo<br>$H_{1,1a}$: Unterschied in der Änderung der Basalinsulindosis in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo<br>$H_{0,2a}$: Kein Unterschied in der Änderung der Basalinsulindosis in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo<br>$H_{1,2a}$: Unterschied in der Änderung der Basalinsulindosis in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo<br><br>Für den zentralen sekundären Endpunkt der Änderung des HbA1c-Wertes in 78 Wochen wurde jede Dosierung auf Nichtunterlegenheit und – falls signifikant – auf Überlegenheit gegenüber Placebo getestet.<br>Für Nichtüberlegenheit wurde ein einseitiger Test mit einem Signifikanzniveau von 1,25% durchgeführt. Als Grenzwert wurde ein 0,3% Unterschied zwischen der jeweiligen Empagliflozin-Dosierung und Placebo gewählt. Die Null- und Alternativhypothesen wurden wie folgt beschrieben:<br>$H_{0,1b}$: Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | und Placebo ≥0.3%<br>$H_{1,1b}$: Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo <0.3%<br>$H_{0,2b}$: Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo ≥0.3%<br>$H_{1,2b}$: Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo <0.3%<br><br>Wenn auf die Nichtunterlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bzgl. Änderung des HbA1c in 78 Wochen geschlossen werden konnte, wurden folgende Null- und Alternativhypothesen auf einem Signifikanzniveau von 2,5% getestet:<br>$H_{0,1c}$ : Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo<br>$H_{1,1c}$: Unterschied in der Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo<br>$H_{0,2c}$: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo<br>$H_{1,2c}$: Unterschied in der Änderung des HbA1c in 78 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo |
| **-** | **Methoden** | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, doppelblinde, multi-nationale, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Vergleichsstudie zum Vergleich von Empagliflozin (10 mg und 25 mg) mit Placebo in Kombination mit Basalinsulin (±Metformin ±Sulfonylharnstoff) mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1(Empagliflozin 10 mg zu Empagliflozin 25 mg zu Placebo). |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Insgesamt gab es vier lokale (Korea und Frankreich) und zwei globale Protokolländerungen.<br><br>Wichtige Punkte der globalen Protokolländerung:<br>• Pioglitazone wurden als *rescue*-Medikation ausgeschlossen.<br>• Die Ermittlung eines 8-Punkte-Plasmaglukoseprofils wurde eingeführt. Die Häufigkeit der HbA1c-Messungen wurde erhöht.<br>• Die Reduktion der Insulindosis wurde als zentraler sekundärer Endpunkt eingeführt.<br>• Entsprechend einer FDA-Forderung wurde die Nachbeobachtungsphase von einer auf vier Wochen verlängert.<br><br>Wichtige Punkte der lokalen Protokolländerungen:<br>• In Frankreich wurden zusätzlich Messungen von Albumin, Glukose und Kreatinin in Sammelurin über 24 Stunden durchgeführt. Die Häufigkeit der Plasmaglukosemessung zu Hause wurde so geändert, dass während der Behandlungsphase mindestens einmal täglich eine Messung durchgeführt wurde um den Umgang mit Hypoglykämien während der Studie klarzustellen.<br>• In Korea wurde das 8-Punkt-Plasmaglukoseprofil nur bei solchen Patienten erstellt, welche nach der Einführung der globalen Protokolländerung Nummer 2 in die Studie eingeschlossen wurden. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u><br>• Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung beim *screening* in Übereinstimmung mit dem GCP und lokalen Bestimmungen<br>• Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM in Behandlung mit Basalinsulin (glargin oder determir ≥20 I.E./Tag) oder NPH-Insulin (≥14 I.E./Tag)±Metformin±Sulfonylharnstoff. Die Gesamtinsulindosis sollte in den 12 Wochen vor Randomisierung um nicht mehr als 10% im Vergleich zum *baseline* geändert worden sein. Die orale Antidiabetestherapie sollte mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung nicht geändert worden sein.<br>• HbA1c >7.0% und ≤10% beim *screening*<br>• Eignung zur Studienteilnahme gemäß des Untersuchungsausschusses (Bewertung aller alternativen Therapieoptionen und Erwägung, ob der Patient die Studie abschließen würde)<br>• Alter ≥18 Jahre beim *screening*<br>• BMI ≤45 kg/m² beim *screening*<br><br><u>Ausschlusskriterien:</u><br>• Unkontrollierte Hyperglykämien mit einem NPG >240 mg/dl (>13.3 mmol/l) oder normaler Plasmaglukose >400 mg/dl (>22.2 mmol/l) in stichprobenartig durchgeführten Messungen während der *open-label* Placebo *run-in*-Phase und einer zweiten Messung zur Bestätigung (nicht am gleichen Tag). Dieses Kriterium galt ausschließlich für das *screening*. Nach dem *screening* galten die Notfallkriterien<br>• Regelmäßige (Prüfarzt-bestätigte) Hypoglykämien während der Therapie mit Basalinsulin<br>• Herzinfarkt, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacken innerhalb der letzten drei Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie<br>• Eingeschränkte Leberfunktion, festgelegt durch eine um das Dreifache des beim *screening* festgelegten Normwertes erhöhte Serumkonzentration von Alanin- Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase oder alkalischer Phosphatase<br>• Eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als eine GFR <30 ml/min/1,73 $m^2$<br>• Jegliche Kontraindikation für Metformin definiert nach dem lokalen *label* des eingesetztem Präparats bei Patienten mit Metformintherapie<br>• Jegliche Kontraindikation für Sulfonylharnstoffe definiert nach dem lokalen *label* des eingesetztem Präparats bei Patienten mit Sulfonyl-harnstofftherapie<br>• Jegliche Kontraindikation für Basalinsulin (Glargin, Detemir or NPH) definiert nach dem lokalen *label* des eingesetztem Präparats<br>• Bekannte Hypersensitivität oder Allergie auf das zu untersuchende Produkt oder dessen Bestandteile<br>• Behandlung mit einem anderen oralen Antidiabetikum oder anderen antidiabetischen Medikamenten, außer Metformin ±Sulfonylharnstoffen innerhalb der letzten drei Monate vor dem Datum der |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie<br>• Behandlung mit kurz wirksamem Insulin, GLP-1 Analoga oder Amylin-Agonisten innerhalb der letzten drei Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie<br>• Magen-Bypass Operationen oder andere gastrointestinale Operationen, die die Absorption des Wirkstoffs negativ beeinträchtigen könnten<br>• Behandlung mit Antiadipositas-Medikamenten (z.B. inklusive aber nicht ausschließlich Sibutramin, Orlistat oder Rimonabant), innerhalb der letzten drei Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie<br>• Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie<br>• Maligne Vorerkrankung mit Ausnahme von Basal-und Plattenepithelkarzinomen in den letzten fünf Jahren<br>• Prämenopausale Frauen (letzte Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung), die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen<br>• Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte<br>• Dyskrasie oder jegliche Störungen, die zur Hämolyse oder instabilen roten Blutkörperchen führen. Bei Patienten mit Hämolyse kann kein akkurater HbA1c-Wert ermittelt werden.<br>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten zwei Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Internationale, multizentrische Studie mit 97 Studienzentren in sieben Ländern (USA, Korea, Dänemark, Frankreich, Irland, Portugal, UK). |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Offene Placebo *run-in*-Phase: zwei Wochen.<br>Die Zusatzbehandlung mit Metformin±Sulfonylharnstoffen durfte während der Studie nicht verändert werden. Die Basalinsulindosis konnte vom Prüfarzt ab Visite 6 (Woche 18) angepasst werden (ausgenommen *rescue*-Medikationsplan).<br><br><u>Behandlung in den Empagliflozin-Studiengruppen</u><br>Empagliflozin 10 mg/Tag (zweimal 5 mg, orale Einnahme, Filmtabletten) oder 25 mg/Tag (einmal 25mg und einmal Placebo, orale Einnahme, Filmtabletten)<br><br><u>Behandlung in den Placebo-Studiengruppe</u><br>Pro Tag zweimal Placebo, orale Einnahme, Filmtabletten<br><br>Die 5 mg- und 25 mg-Tabletten von Empagliflozin unterschieden sich äußerlich nicht von den Placebo-Tabletten. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte | <u>Erhebungszeitpunkte</u> |

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td>
<table>
<tr><th>Nr. der Visite</th><th>Studienwoche</th><th>Tage ab Randomisierung</th></tr>
<tr><td>1</td><td>-3 (screening)</td><td>-21</td></tr>
<tr><td>2</td><td>-2 (Placebo-run-in)</td><td>-14</td></tr>
<tr><td>3</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>4</td><td>6</td><td>43</td></tr>
<tr><td>5</td><td>12</td><td>85</td></tr>
<tr><td>6</td><td>18</td><td>127</td></tr>
<tr><td>7</td><td>30</td><td>211</td></tr>
<tr><td>8</td><td>42</td><td>295</td></tr>
<tr><td>9</td><td>54</td><td>359</td></tr>
<tr><td>10</td><td>66</td><td>463</td></tr>
<tr><td>11</td><td>78</td><td>447</td></tr>
<tr><td>12</td><td>82 (follow-up)</td><td>575</td></tr>
</table>

<u>Hauptzielparameter</u>
HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo *run-in*), 4 und 12 (*follow-up*).

<u>Primäre Endpunkte:</u>
- Änderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche18(*baseline* ist der ermittelte Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung (Visite 3)).

<u>Zentrale sekundäre Endpunkte:</u>
- Änderung der Basalinsulindosis von *baseline* bis Woche 78
- Änderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 78

<u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u>
- Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0% nach 18, 54 und 78 Wochen
- Erreichen der relativen Wirksamkeitsantwort durch HbA1c-Reduktion ≥0,5% nach 18, 54 und 78 Wochen
- Änderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 54
- Änderung der Basalinsulindosis von *baseline* bis Woche 54
- Änderung des NPG im Plasma von *baseline* bis Woche 18, 54 und 78
- Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 18, 54 und 78 und 82 (*follow-up*)

<u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u>
- Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse
- Hypoglykämische Ereignisse
- Harnwegsinfektionen
- Genitalinfektionen
- Veränderungen der Pulsrate über die Zeit von *baseline*
- Veränderungen der Lipidparameter über die Zeit von *baseline*
- Veränderungen der klinischen Laborwerte über die Zeit von *baseline*
</td></tr>
</table>

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Andere Endpunkte:<br>• Pharmakokinetik von Empagliflozin<br>• Einnahme von *rescue*-Medikation<br>• Zeit bis zur ersten Einnahme von *rescue*-Medikation<br>• Änderung des durchschnittlichen täglich ermittelten PG-Wertes von *baseline* bis Woche 18, 54 und 78 (unter Verwendung des 8-Punkt-Plasmaglukoseprofils)<br>• Gewichtsreduktion >5% von *baseline*<br>• Änderung des EQ-5D-Werts zum Gesundheitszustand von *baseline* bis Woche 18 und 78<br>• Änderung der GFR von *baseline* bis Woche 18, 78 und 82<br>• Änderung des Hüftumfangs von *baseline* bis Woche 18 und 78<br>• Änderung des BMI von *baseline* bis Woche 54 und 78<br>• Änderung des SBP und DBP von *baseline* bis Woche 18, 54 und 78 |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Siehe Punkt 3b. |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Unter Annahme eines Signifikanzniveaus von 2,5% und einer Stichprobengröße von 150 Patienten pro Studienarm würde die Studie einen Effekt von 0,40 mit einer SD von 1,0% zwischen den beiden Studienarmen mit einer *power* von 88% zeigen. Bei einem leicht erhöhten SD von 1,1%, würde sich die *power* auf 81% reduzieren. Die beobachtete SD in der Studie lag zwischen 0,78% und 1,07% für HbA1c-Werte bei *baseline* und nach 18 Wochen. Die beobachteten Unterschiede waren größer als 0,4%, so dass die tatsächliche *power* größer war als die geplante *power*.<br><br>Die Fallzahlen wurden mit Hilfe eines t-Tests zur Bestimmung des Unterschieds zwischen den Studienarmen bestimmt. Beim finalen Modell handelte es sich allerdings um ein ANCOVA-Modell, welches die Gesamtvarianz reduzierte. Daher hatte die finale Analyse mehr *power* als oben beschrieben.<br><br>Für den Nichtunterlegenheits-Test hätte ein einseitiger Test mit einem Signifikanzniveau von 1,25% und unter Annahme einer SD von 0,8 eine *power* von 83%. In dieser Studie wurde für diesen Hypothesentest Überlegenheit erreicht. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.<br><br>Die Studie wurde planmäßig (78 Wochen Behandlungszeit und vier Wochen *follow-up*) durchgeführt. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG vorgenommen.<br>Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu den einzelnen Untersuchungsgruppen (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Placebo) zugeteilt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Systems IVRS/IWRS erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System bestimmt. |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung) | Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%) und Zentrums. Um eine ungleiche Verteilung der Behandlungsmethode und HbA1c-Kategorien zu verhindern, wurden jedem Zentrum ein oder mehrere komplette Blöcke zugeteilt. Die Blockgröße dieser Studie betrug sechs (2 Patienten pro Studienarm in jedem Block). |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch IVRS/IWRS bestimmt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in den Patientenfragebogen eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG vorgenommen. Patienten wurden durch Entscheidung der Prüfarzt in die Studie aufgenommen. Der Studieneinschluss hing von der medizinischen Vorgeschichte, einer körperlichen Untersuchung und klinischen Laborwerten ab. Nach der zwei-wöchigen Placebo *run-in*-Phase wurden die Patienten zu den Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Zuteilung wurde durch IVRS/IWRS bestimmt. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Die Placebo *run-in*-Phase dieser Studie wurde als *open-label* durchgeführt, sodass sowohl Prüfarzt als auch Patient wussten, dass der Patient Placebo während der *run-in*-Phase erhielt.<br>Die randomisierte Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass nach Randomisierung weder Patient, noch Prüfarzt, noch eine andere Person, die an der Studienauswertung beteiligt war oder ein Interesse an der doppelt verblindeten Studie hatte, Wissen über die tatsächliche Behandlung des Patienten erlangen konnte.<br>Der Zugang zu den Randomisierungscodes wurde auf speziell für die Randomisierung verantwortliches Personal beschränkt. Die Kodierung der Randomisierung wurde für Bioanalysten zugänglich gemacht, um pharmakokinetische Proben von Patienten, die eine Placebo-Behandlung erhielten, auszuschließen. Die Bioanalysten durften die Randomisierungscodes oder die Ergebnisse der Messungen erst nach der offiziellen Entblindung offenlegen.<br>Ein Sicherheitsentschlüsselungscode war für die Prüfarzt mittels IVRS/IWRS |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | erhältlich. Diese Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente für den Prüfarzt notwendig war, um eine geeignete medizinische Therapie zu bestimmen oder um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten entschlüsselt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des Fragebogens dokumentiert werden.<br>Die Verblindung durfte nur dann aufgedeckt werden, wenn alle Fragebögen und alle anderen elektronischen Daten in die Datenbank eingefügt wurden, nachdem alle Fragestellungen beantwortet waren und die Datenbank geschlossen wurde. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Jeder Patient hatte zwei Tabletten täglich einzunehmen, je eins von zwei zur Verfügung gestellten Fläschchen. Patienten der Empagliflozin 10 mg-Gruppe erhielten zwei Tabletten à 5 mg. Patienten der Empagliflozin 25 mg-Gruppe erhielten einmal 25 mg und einmal Placebo. Die Placebo- sowie die aktiven Tabletten waren in ihrer äußeren Erscheinung identisch. |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Für die statistischen Analysen wurde SAS® Version 9.2. verwendet.<br><br><u>Analyse Populationen</u><br>• *Screened patient set*: alle Patienten, die an mindestens einer *screening*-Prozedur teilgenommen und ihre Einverständniserklärung gegeben haben<br>• Randomisierungsset: alle randomisierten Patienten<br>• *Treated set*: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben<br>• FAS: alle randomisierten und behandelten Patienten mit einem HbA1c-*baseline*-Wert<br>• FAS18-*completers:* alle Patienten aus dem FAS, die in 18 Wochen (Visite 6) die Studie nicht vorzeitig abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer absolvierten und für die ein in Woche 18 ermittelter HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag.<br>• FAS78-*completers:* alle Patienten aus dem FAS, die in 78 Wochen (Visite 11) die Studie nicht vorzeitig abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer absolvierten und für die ein in Woche 78 ermittelter HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag.<br>• FAS78-SI-*completers:* alle Patienten aus dem *FAS-completers-set*, die während der letzten 12 Wochen vor dem letzten Behandlungsdatum (Visite 11) eine stabile Basalinsulindosis erhielten. Eine stabile Dosis bedeutete nicht mehr als ±10% Veränderung über sieben oder mehr Tage eingenommen zwischen Visite 10 (Woche 66) und Visite 11 (Woche 78). Für Patienten mit einer Dosis von weniger als 40 U/Tag wurde die stabile Dosis als nicht mehr als ±4 U/Tag Veränderung von *baseline* über sieben oder mehr Tage eingenommen zwischen Visite 10 und Visite 11 definiert.<br>• PPS18: alle Patienten des FAS die bis zu Visite 6 (Woche 18) keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte.<br>• PPS54: alle Patienten des FAS die bis zu Visite 9 (Woche 54) keine |

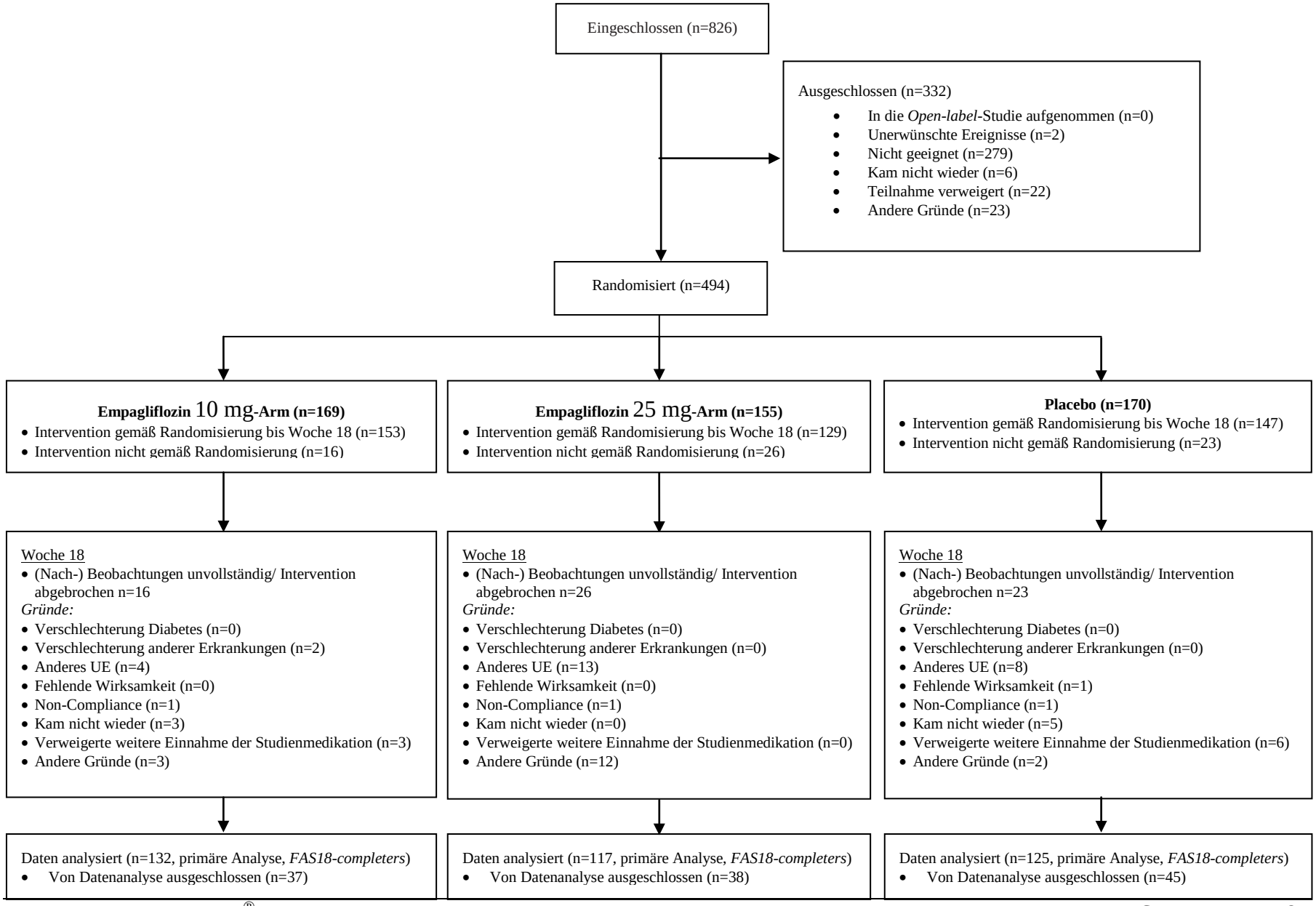
| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte.<br>• PPS78: alle Patienten des FAS die bis zu Visite 11 (Woche 78) keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte.<br>• PPS18-*completers:* alle Patienten aus dem PPS18, welche die Studie nicht vor Woche 18 abbrachen und die gleichen Behandlungsdauer- und HbA1c-Vorgaben wie für das *FAS18-completers-set* erfüllten<br>• PPS54-*completers:* alle Patienten aus dem PPS54, welche die Studie nicht vor Woche 54 abbrachen und die gleichen Behandlungsdauer- und HbA1c-Vorgaben wie für das *FAS54-completers-set* erfüllten<br>• PPS78-*completers:* alle Patienten aus dem PPS78, welche die Studie nicht vor Woche 78 abbrachen und die gleichen Behandlungsdauer- und HbA1c-Vorgaben wie für das FAS78-*completers-set* erfüllten<br>• FUS: alle Patienten des FAS, die eine *follow-up* Visite 12 mindestens zwei Wochen (d.h. mehr als 14 Tage) nach Datum des Behandlungsstops der Studie absolvierten.<br><br><u>Primäre Analysen</u><br>ANCOVA: Vergleich der Änderung des HbA1c-Wertes von *baseline* zu Woche 18 (Visite 6), einschließlich Behandlung und geografischer Region als feste Effekte und dem *baseline*-HbA1c als lineare Kovariable.<br>Die primäre Analyse wurde am FAS18-*completers set* durchgeführt. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Aufgrund einer hohen Studienabbruchrate wurde die primäre Analyse auf Basis der FAS-*completers* anstatt auf der FAS-Population durchgeführt.<br><br><u>Sekundäre Analysen</u><br><u>Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt</u><br>Um den Einfluss von wichtigen Protokollverletzungen und vorzeitigem Behandlungsabbruch auf den primären Endpunkt zu untersuchen, wurden verschiedene Analyse-Sets (FAS18, PPS18, FAS78-*completers* und PPS18-*completers*) herangezogen. Der Einfluss von Einnahmen von *rescue*-Medikation und fehlenden Daten wurde anhand von *OC-IR-*, *OC-* und LOCF-Fällen bestimmt. Zusätzlich wurde der primäre Endpunkt anhand der FAS (OC) mittels eines auf beschränkte *Maximum-Likelihood*-basierenden MMRM-Ansatzes analysiert. Das Modell enthielt Behandlung, Region, Visite die Interaktion Visite/Behandlung als feste Klassifizierungsparameter und *baseline*-HbA1c als lineare Kovariable.<br><br><u>Analyse der zentralen sekundären Endpunkte</u><br>Die Veränderung der Endpunkte in 78 Wochenwurde mittels ANCOVA berechnet, basierend auf der FAS (LOCF)-Population.<br>Für die primäre Analyse wurde das FAS78-*completers set* verwendet. Das Modell ähnelte dem für die Analyse des primären Endpunkts verwendeten Modell, wobei die entsprechenden sekundären Endpunkte zu *baseline* als lineare Kovariablen hinzugefügt wurden.<br><br>Die Sensitivitätsanalyse der zentralen sekundären Endpunkte beinhaltete Wiederholungen der Analyse basierend auf FAS78, PPS78, PPS78-*completers* und FAS78-SI-*completers.* Der Einfluss von Einnahmen von *rescue*-Medikation und fehlenden Daten wurde anhand von OC-IR-, OC- und |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | LOCF-Fällen bestimmt. MMRM-Modelle wurden auf die zentralen sekundären Endpunkte angewendet.<br><br>Weitere kontinuierliche Endpunkte<br>Das Modell zur Analyse der weiteren (sekundären) kontinuierlichen Endpunkte gleicht der primären Analyse. Zur deskriptiven Darstellung der Veränderung der Wirksamkeitsparameter von *baseline* über die Zeit wurden Tabellen und Abbildungen verwendet.<br><br>*Treat-to-target* Wirksamkeitsantwort<br>Für den HbA1c war die *treat-to-target* Wirksamkeit definiert als HbA1c <7% nach Woche 18, 54 und 78.<br>Kategorische Endpunkte wurden tabellarisch dargestellt (mit absoluter und relativer Häufigkeit pro Behandlungsgruppe, ggf. pro Untersuchung).<br>Binäre Endpunkte wurden über ein logistisches Regressionsmodell erfasst. *Odds Ratios* mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert wurden berechnet.<br><br>Analyse der Einnahme der *rescue*-Medikation<br>*rescue*-Medikation wurde über zwei verschiedene Ansätze definiert.<br>Der erste Ansatz definierte *rescue*-Medikation als Indikator für fehlende Wirksamkeit. Um den Einsatz der *rescue*-Medikation in den verschiedenen Behandlungsgruppen zu analysieren, wurden zwei Analysen mittels logistischer Regression durchgeführt.<br><br>Die erste Analyse betrachtete den mindestens einmaligen Einsatz der *rescue*-Medikation innerhalb der unveränderten Insulindosis-Phase (in 18 Wochen).<br>Die zweite Analyse betrachtete den mindestens einmaligen Einsatz der *rescue*-Medikation innerhalb der gesamten Behandlungsphase (in 78 Wochen).<br><br>Beide Analysen beinhalteten Behandlung als festen Effekt und HbA1c als kontinuierliche Kovariable.<br><br>Zusätzlich wurde die Zeit bis zur ersten Einnahme von *rescue*-Medikation anhand von Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeits -Schätzungen analysiert. Diese wurden mittels *log-rank*-Tests verglichen. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen wurden für Veränderungen der primären und zentralen sekundären Wirksamkeitsparameter in 18 Wochen basierend auf FAS (LOCF) durchgeführt.<br><br>Folgende Subgruppen wurden untersucht:<br>Alter, $HbA_{1c,}$ BMI, Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion.<br><br>Sehr kleine Subgruppen mit weniger als 21 Teilnehmern wurden in der ANCOVA-Analyse ausgeschlossen. Diese wurden jedoch in der deskriptiven Statistik beschrieben. |
| **-** | **Resultate** | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Anzahl der Studienteilnehmer<br><br>1. Randomisierte Patienten<br>Empagliflozin 10 mg-Arm: 169<br>Empagliflozin 25 mg-Arm: 155<br>Placebo-Arm: 170<br><br>2. Behandelte Patienten<br>Empagliflozin 10 mg-Arm: 169<br>Empagliflozin 25 mg-Arm: 155<br>Placebo-Arm: 170<br><br>3. Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden (*FAS18-completers)*:<br>Empagliflozin 10 mg-Arm: 132<br>Empagliflozin 25 mg-Arm: 117<br>Placebo-Arm: 125 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe unten: CONSORT Flussdiagramm. |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Studie wurde durchgeführt von 11/2009 bis 05/2012. |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet. |

**a: nach CONSORT 2010.**

ANCOVA: Kovarianzanalyse (engl. *analysis of covariance* ); BMI: *Body Mass Index*; CONSORT: *Consolidated statement of reporting trials;* DBP: Diastolischer Blutdruck *(*engl. *diastolic blood pressure);* FAS*: Full analysis set;* FDA: US-amerikanische Gesundheitsbehörde (engl. *food and drug administration);* FUS*: Follow-up set;* GCP: *Good Clinical Practice*; GFR: glomeruläre Filtrationsrate (engl. *Glomerular Filtration Rate);* GLP*: Glucagon like peptide*; H: Hypothese; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; I.E.: Internationale Einheit(en); IVRS/IWRS: *Interactive voice response system / interactive web response system*); LOCF: *Last observation carried forward*; MMRM: *Mixed model for repeated measures*; NPH: *Neutral protamine hagedorn*; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); OC: Beobachtete Fälle (engl. *observed cases*); OC-IR: *Observed cases including values on rescue medication*; PPS: *Per-protocol set*; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; U/Tag: Einheiten pro Tag


Eingeschlossen (n=826)
Ausgeschlossen (n=332)
In die *Open-label*-Studie aufgenommen (n=0)
Unerwünschte Ereignisse (n=2)
Nicht geeignet (n=279)
Kam nicht wieder (n=6)
Teilnahme verweigert (n=22)
Andere Gründe (n=23)
Randomisiert (n=494)
**Empagliflozin 10 mg-Arm (n=169)**
Intervention gemäß Randomisierung bis Woche 18 (n=153)
Intervention nicht gemäß Randomisierung (n=16)
**Empagliflozin 25 mg-Arm (n=155)**
Intervention gemäß Randomisierung bis Woche 18 (n=129)
Intervention nicht gemäß Randomisierung (n=26)
**Placebo (n=170)**
Intervention gemäß Randomisierung bis Woche 18 (n=147)
Intervention nicht gemäß Randomisierung (n=23)
Woche 18
(Nach-) Beobachtungen unvollständig/ Intervention abgebrochen n=16
*Gründe:*
Verschlechterung Diabetes (n=0)
Verschlechterung anderer Erkrankungen (n=2)
Anderes UE (n=4)
Fehlende Wirksamkeit (n=0)
Non-Compliance (n=1)
Kam nicht wieder (n=3)
Verweigerte weitere Einnahme der Studienmedikation (n=3)
Andere Gründe (n=3)
Woche 18
(Nach-) Beobachtungen unvollständig/ Intervention abgebrochen n=26
*Gründe:*
Verschlechterung Diabetes (n=0)
Verschlechterung anderer Erkrankungen (n=0)
Anderes UE (n=13)
Fehlende Wirksamkeit (n=0)
Non-Compliance (n=1)
Kam nicht wieder (n=0)
Verweigerte weitere Einnahme der Studienmedikation (n=0)
Andere Gründe (n=12)
Woche 18
(Nach-) Beobachtungen unvollständig/ Intervention abgebrochen n=23
*Gründe:*
Verschlechterung Diabetes (n=0)
Verschlechterung anderer Erkrankungen (n=0)
Anderes UE (n=8)
Fehlende Wirksamkeit (n=1)
Non-Compliance (n=1)
Kam nicht wieder (n=5)
Verweigerte weitere Einnahme der Studienmedikation (n=6)
Andere Gründe (n=2)
Daten analysiert (n=132, primäre Analyse, *FAS18-completers*)
Von Datenanalyse ausgeschlossen (n=37)
Daten analysiert (n=117, primäre Analyse, *FAS18-completers*)
Von Datenanalyse ausgeschlossen (n=38)
Daten analysiert (n=125, primäre Analyse, *FAS18-completers*)
Von Datenanalyse ausgeschlossen (n=45)

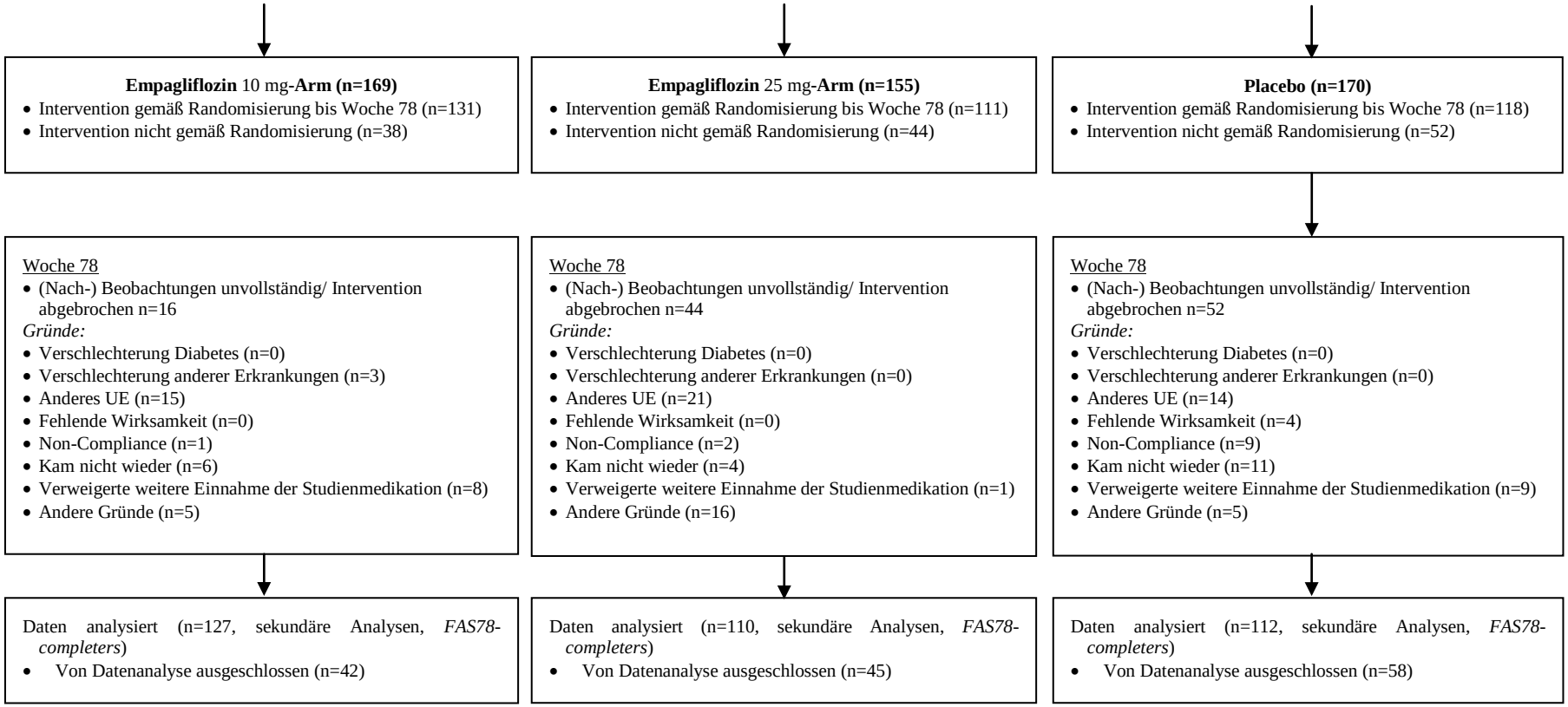



Abbildung 4- 4: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT– Studie 1245.33

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.49

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| - | Studienziel | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik von Empaglifozin (10 mg/Tag und 25 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo.<br>Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte über 52 Wochen als Zusatztherapie zu MDI-Insulin (±Metformin) bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle.<br>Die Studie war darauf ausgelegt, die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion des HbA1c nach 18 Wochen bei einer stabilen Insulindosis zu zeigen. Zusätzliche Analysen wurden bezüglich der Anpassung der Insulindosis und anderer Effekte nach 52 Wochen und nach 22 Wochen gefolgt von einer zwölfwöchigen Periode mit fixer Insulindosis durchgeführt, bei der Anpassungen nur aus Sicherheitsgründen erlaubt waren.<br><br>Getestete Hypothesen:<br>$H_{000}$: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo.<br>$H_{a00}$ : Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo.<br>$H_{020}$: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo.<br>$H_{a20}$: Unterschied in der Änderung des HbA1c in 18 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo.<br><br>Beide Hypothesen wurden gleichwertig behandelt und mit einem Signifikanz-Niveau von 2,5% getestet. Die Hypothesen basierten auf einem Vergleich zwischen Empagliflozin und Placebo in der FAS-Population für den primären Endpunkt und in der PPS-*completers*-52-Population für die zentralen sekundären Endpunkte. |
| - | **Methoden** | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, *treat-to-target*-, Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg zu Empagliflozin 25 mg zu Placebo). |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Insgesamt gab es drei globale Protokolländerungen. Abweichungen mit Einfluss auf die Studiendurchführung werden im Folgenden beschrieben.<br><br>Wichtige Punkte der globalen Protokolländerung:<br>Die obere Altersgrenze wurde von den wichtigsten Einschlusskriterien entfernt, um im Einklang mit den anderen Phase-III-Studien der klinischen Entwicklungsprogramme von Empagliflozin zu sein. Die Beschreibung des statistischen Modells zur Analyse des primären Endpunktes und der wichtigsten sekundären Endpunkte wurde aktualisiert, um die Nierenfunktion zu Studienbeginn als festen Behandlungseffekt aufzunehmen. Auf Anfrage der deutschen Gesundheitsbehörde wurden Sicherheits-Laborparameter bei Visite 5 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | (Woche 8) aufgenommen. Im Umgang mit fehlenden Daten wurde hinzugefügt, dass *baseline*-Werte fortgeschrieben werden, falls kein Wert nach der Randomisierung verfügbar ist. Die Messverfahren für den Blutdruck wurden aktualisiert, um mehrere Punkte im Vorgehen zu klären.<br><br>Differenzierung zwischen Patienten±Metformintherapie; die Definitionen der Patientenpopulation oder der Einschlusskriterien haben sich nicht geändert.<br>Die meisten Änderungen wurden eingeführt, um den Empfehlungen der FDA bezüglich ausreichend langer Nachbeobachtung sowie der Einschränkung der flexiblen Insulindosis auf den Zeitraum zwischen Woche 41 und Woche 52 aus Sicherheitsgründen nachzukommen. Manche Änderungen wurden eingeführt um eine Einheitlichkeit mit dem gesamten klinischen Entwicklungsprogramm von Empagliflozin zu gewährleisten.<br>Trotz der späten Einführung der dritten globalen Protokolländerung nach Studienbeginn, wurden alle Patienten in den Analysen gleich behandelt (wichtige Protokollverletzungen wurden für non-PPS-*completers*-52 vordefiniert). Der zweite Teil der Studie wurde ursprünglich als *treat-to-target* von Woche 19 in 52 Wochen geplant. Nachträglich wurde hinzugefügt, dass zwischen Woche 41 und Woche 52 die gesamte tägliche Insulindosis mit einer erlaubten Schwankung von 10% der vorgeschriebenen Insulindosis aus Visite 13 (Woche 40) stabil bleiben muss, ausgenommen Anpassungen aus Sicherheitsgründen (z.B. Hypoglykämie oder inakzeptable Hyperglykämie). Das *follow-up*-Verfahren wurde aktualisiert, um sicherzustellen, dass Patienten 4 Wochen nach Ende der Behandlung nachbeobachtet wurden. Der Abschnitt zu zusätzlichen Analysen der Studienziele wurde aktualisiert, so dass der *treat-to-target* –Zeitraum 22 Wochen betrug, gefolgt von einer 12-wöchigen Periode mit stabiler Insulindosis, wobei Anpassungen nur aus Sicherheitsgründen zulässig waren. Zu den Hypothesentests wurde hinzugefügt, dass konfirmatorisches Testen nur für den primären Endpunkt in der FAS durchgeführt werden sollte, für die wichtigsten sekundären Endpunkte anhand der PPS-*completers*-Population (exploratorische Analysen wurden anhand verschiedener Sets für jeden Endpunkt durchgeführt). Darüber hinaus wurde für die sekundären Analysen des primären und der zentralen sekundären Endpunkte festgelegt, dass die Hauptanalyse des primären Endpunkts für die primären und sekundären Endpunkte für die PPS basierend auf der LOCF, nicht auf OC und auf der FAS (LOCF) und PPS (LOCF) wiederholt wird. Aufgrund der Änderung in der Patientenzusammensetzung für die Analysen der zentralen sekundären Endpunkte wurde die Power für die zentralen sekundären Endpunkte neu berechnet. Eine Erklärung wurde hinzugefügt. Die Beurteilung von Lipidfraktionen bei Visite 16 (Woche 52, *follow-up*) wurde hinzugefügt. In dem Abschnitt über den Wirksamkeitsnachweis wurde festgelegt, dass der Gewichtsverlust gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen der Behandlung 5% beträgt. |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u><br>• Patienten mit diagnostiziertem T2DM<br>• Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der *screening*-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist.<br>• Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM in Behandlung mit MDI-Insulin (±Metformin). Die Insulintherapie schloss sowohl basales als auch prandiales Insulin ein. Jede Art von basalem und jede Art von prandialem Insulin war erlaubt. Vorgemischte Insulinpräparäte waren nicht erlaubt.<br>• Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan.<br>• Die gesamte verschriebene Insulindosis musste zu Visite 1 >60 IE/Tag betragen und durfte innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung nicht um mehr als 10% vom *baseline*-Wert der Randomisierung (Visite 3, Woche 0) abweichen.<br>• Patienten, ohne Metformin oder Patienten unter stabiler Metformintherapie (die Differenzierung wurde in der 2. globalen Protokolländerung getroffen):<br>  o Tägliche Dosis ≥1500 mg/Tag oder maximal tolerierte Dosis (dokumentiert) oder maximale Dosis gemäß lokalem *Label*.<br>  o Unveränderte Metformin-Dosis für 12 Wochen vor der Randomisierung (Visite 3).<br>• HbA1c beim *screening* (Visite 1): ≥7.5% und ≤10.0%<br>• Alter beim *screening* (Visite 1): ≥18 Jahre; die obere Altersbeschränkung wurde in der 1. globalen Protokolländerung aufgehoben.<br>• BMI beim *screening* (Visite 1): ≥30 und ≤45 kg/m²<br><br><u>Ausschlusskriterien:</u><br>• Unkontrollierte Hyperglykämien mit einem PG-Wert von >240 mg/dl (>13.3 mmol/l) nach nächtlichem Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung während der Placebo *run-in*-Phase<br>• Akutes Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris, Schlaganfall, oder transiente ischämische Attacke) drei Monate vor Unterzeichnung der Einwilligung<br>• Lebererkrankung, definiert als SGOT, SGPT oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs<br>• Bariatrische Eingriffe innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Eingriffe, die die Absorption des Wirkstoffs negativ beeinträchtigen könnten<br>• Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren<br>• Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachen (z.B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie)<br>• Behandlung mit Antiadipositas-Medikamenten drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen während des *screenings*, die zu einem instabilen Körpergewicht führen<br>• Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM<br>• Prämenopausale Frauen (letzte Menstruation vor weniger als einem |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung), die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen oder nicht damit einverstanden sind, während der Studienteilnahme regelmäßige Schwangerschaftstests durchzuführen (akzeptierte Methoden der Empfängnisverhütung sind Tubenligatur, transdermale Pflaster, intrauterine Kontrazeptiva, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Abstinenz, Double Barriere Methode, sterilisierter Partner).<br>• Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten Compliance führt<br>• Einnahme eines anderen Medikamentes im Rahmen einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage<br>• Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte<br>• Nierenfunktionseinschränkung, bestimmt durch GFR <60 ml/min, die während des *screening*s oder während der Placebo *run-in*-Phase definiert wurde<br>• Kontraindikation zu Metformin oder nach lokalem *Label* für diejenigen Patienten, die mit einer Metformintherapie in die Studie eintraten. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multinationale, multizentrische Studie mit 104 Studienzentren in 14 Ländern (Belgien, Bulgarien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Russland, Spanien, Ukraine, Kolumbien, Guatemala, Mexiko, Peru, USA).<br>Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (*Oracle Clinical Remote Data Capture System*). |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Offene Placebo *run-in*-Phase über zwei Wochen.<br><br>Behandlung mit Studienmedikation: 52 Wochen (als Zusatztherapie zu Insulin±Metformin)<br><br>Behandlung mit Empagliflozin 10 mg/Tag oder Empagliflozin 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo eine Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert: |

| Nr. der Visite | Studienwoche | Tage ab Randomisierung |
|---|---|---|
| 1 | -3 (*screening*) | -21 |
| 2 | -2 (Placebo-*run-in*) | -14 |
| 3 | | 1 |
| 4 | 4 | 29 |
| 5 | 8 | 57 |
| 6 | 12 | 85 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| 7 | 18 | 127 |
| 8 | 20 | 141 |
| 9 | 24 | 169 |
| 10 | 28 | 197 |
| 11 | 32 | 225 |
| 12 | 36 | 253 |
| 13 | 40 | 281 |
| 14 | 46 | 323 |
| 15 | 52 | 365 |
| 16 | 56 (*follow-up*) | 393 |

Der Hauptzielparameter HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo-*run-in*), 8, 10, 12 und 16 (*follow-up*).
Als zentraler sekundärer Endpunkt wurde die tägliche Dosis Insulin bei den Visiten 7 bis 12 erhoben. Die Änderung des Körpergewichts wurden bei den Visiten 1 (*screening*), 3, 7, 15 und 16 (*follow-up*) erfasst.

Primärer Endpunkt:
- Änderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis 18 Wochen (*baseline* ist der letzte Wert vor der Randomisierung).

Zentrale sekundäre Endpunkte:
- Änderung der täglichen Insulindosis von *baseline* bis 52 Wochen
- Änderung des Körpergewichts von *baseline* bis 52 Wochen
- Änderung des HbA1c-Werts von *baseline* bis 52 Wochen

Weitere sekundäre Endpunkte:
HbA1c:
- Änderung von *baseline* im Zeitablauf
- Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert von <7,0% nach 18 und nach 52 Wochen

Änderung des ermittelten PG-Wertes von *baseline* bis 18 Wochen und von *baseline* bis 52 Wochen:
- NPG
- PPG
- MDG

Änderung der Insulindosis von *baseline* bis 52 Wochen:
- Prandial
- Basal

Änderung der täglichen Dosis prandiales Insulin von *baseline*
Körpergewicht:
- Änderung des Körpergewichts von *baseline* bis 18 Wochen
- Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >2% und >5% nach 18 Wochen und nach 52 Wochen

Änderung des Hüftumfangs von *baseline* bis 18 Wochen und von *baseline*

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | bis Woche 52<br><br>Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 18 und Woche 52:<br>• Änderung des SBP ab *baseline*<br>• Änderung des DBP ab *baseline*<br>• Anteil der Patienten mit systolischen Blutdruck <130 mmHg und mit diastolischen Blutdruck <80 mmHg nach 18 Wochen und nach 52 Wochen<br><br>*Rescue*-Medikation (wurde im klinischen Studienprotokoll als sicherheitsrelevanter Endpunkt definiert; wird aber, basierend auf dem Update des statistischen Analyseplans, als weiterer sekundärer Endpunkt diskutiert)<br><br><u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u><br>• Unerwünschte Ereignisse<br>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse inklusive protokollspezifischen signifikanten unerwünschten Ereignissen (verminderte Nierenfunktion und Leberverletzungen), hypoglykämische Ereignisse, Harnwegsinfekte, genitale Infekte und Volumenverlust<br>• Kardiovaskuläre Ereignisse<br>• Veränderungen von *baseline* in den klinischen Laborwerten, Vitalparameter, 12-Kanal-EKG<br><br><u>Pharmakogenetische Endpunkte:</u><br>• Fließgleichgewicht der niedrigsten Plasmakonzentration von Empagliflozin zu Visite 6, Woche 12, Tag 85 und der Visite 9, Woche 24, Tag 169; durch vor der Medikation gesammelte Blutproben ermittelt.<br>• Zusätzliche pharmakokinetische Proben müssen im Falle von auftretenden protokollspezifischen signifikanten unerwünschten Ereignissen *on-treatment* zeitnah entnommen werden, idealerweise als Proben niedrigster Plasmakonzentration einen Tag nach dem UE; Datum und Uhrzeit der Probe und der letzten Studienmedikation müssen dokumentiert werden.<br><br><u>Kombinierte Endpunkte:</u><br>• Änderung der täglichen Insulindosis von *baseline* bis Woche 52 bei Patienten mit HbA1c <7%<br>• Anteil der Patienten mit HbA1c <7% und HbA1c-Reduktion nach 52 Wochen mit prandialer Insulindosis ≥1 pro Tag<br>• Anteil der Patienten mit HbA1c <7% oder HbA1c Reduktion ≥1%, ohne hypoglykämische Ereignissen mit Glukose <54 mg/dl und Gewichtsverlust >2% nach Woche 18 und Woche 52<br><br><u>Endpunkte, die auf Biomarkern basieren</u> (Erfassung nach Woche 18, Woche 52)<br>• C-Peptid, NPI, Proinsulin, Homöostase-Modell zur Erfassung der Insulinresistenz und Sekretion<br>• Änderung der Verhältnisse von Proinsulin/Insulin, Insulin/C-Peptid und Insulin/Glukose, Abweichungsindex von *baseline* |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit | Siehe Punkt 3b. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Begründung | |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die durchschnittliche Veränderung im HbA1c-Wert in 18 Wochen um -0,5% wurde für Empagliflozin im Vergleich zum Placebo, mit einer SD von 1,25%, angenommen.<br>Um einen Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,025 für jede primäre Hypothese zeigen zu können und mit der Annahme, dass HbA1c-Werte normalverteilt sind, wurde eine Stichprobe von 157 Patienten benötigt. Diese hätte eine Gesamt-Power von ≥90%. Mit einer angenommenen *Drop-out*-Rate von 15% würde die Fallzahl aus 185 Patienten pro Studienarm bestehen. Für diese Studie mit drei Vergleichsgruppen wurde eine Stichprobe von insgesamt 555 randomisierten Patienten errechnet.<br><br>Für die wichtigsten sekundären Endpunkte wurde, basierend auf begrenzter Erfahrung in diesem speziellen Studiendesign, eine *Drop-out*-Rate von 30% zwischen der gesamten Studienpopulation und den PPS-*completers* angenommen. Die Fallzahl würde somit aus 109 Patienten pro Studienarm bestehen. Das Update der Fallzahlen für die wichtigsten sekundären Endpunkte wurde aufgrund der Änderungen in den geplanten Analysen der zentralen sekundären Endpunkte ausgelöst und in der dritten globalen Protokolländerung wiedergegeben. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant und auch nicht durchgeführt.<br><br>Die Studie wurde planmäßig (mit 52 Wochen Behandlungszeit und 4 Wochen *follow-up*) durchgeführt. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG vorgenommen.<br>Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu den einzelnen Untersuchungsgruppen (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Placebo) zugeteilt.<br>Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten IXRS Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System bestimmt. |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim *screening* (<8.5%; ≥8.5%), der Nierenfunktion beim *screening*, der geografischen Region und der Hintergrundtherapie. Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden 3er-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet. |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der | Die Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System IXRS bestimmt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in den Patientenfragebogen eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG vorgenommen. Patienten wurden durch Entscheidung der Prüfarzt in die Studie aufgenommen. Der Studieneinschluss hing von der medizinischen Vorgeschichte, einer körperlichen Untersuchung und klinischen Laborwerten ab. Nach der zwei-wöchigen Placebo *run-in*-Phase wurden die Patienten zu den Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Zuteilung wurde durch IXRS bestimmt. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Die Placebo *run-in*-Phase dieser Studie wurde als *Open-label* durchgeführt, sodass sowohl Prüfarzt als auch Patient wussten, dass der Patient ein Placebo während der Einführungsphase erhielt. Der Randomisierungszeitraum dieser Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass nach Randomisierung weder Patient, noch Prüfarzt, noch irgendein anderer Beteiligter an der Studienauswertung oder mit einem Interesse an der Verblindung Wissen über die tatsächliche Behandlung des Patienten erlangen konnte, mit Ausnahme des Bioanalysten. Der Zugang zur Randomisierung wurde beschränkt auf speziell zur Randomisierung verantwortliches Personal; dies wurde über ein Geheimhaltungsabkommen überwacht und dokumentiert, welches im CTMF aufbewahrt wurde. Die Kodierung der Randomisierung wurde für Bioanalysten zugänglich gemacht, um pharmakokinetische Proben von Placebo-Patienten auszuschließen. Die Bioanalysten durften die Randomisierungscodes oder die Ergebnisse der Messungen erst nach der offiziellen Entblindung offen legen.<br>Ein Sicherheitsentschlüsselungscode war über die Prüfarzt mittels IXRS erhältlich. Diese Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente notwendig für den Prüfarzt war, um eine geeignete medizinische Therapie zu bestimmen oder um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten entschlüsselt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des Fragebogens dokumentiert werden. In dieser Studie wurde der Sicherheitsentschlüsselungscode für einen Patienten geöffnet. Die Verblindung durfte nur dann aufgedeckt werden, wenn alle Fragebögen und alle anderen elektronischen Daten in die Datenbank eingefügt wurden, nachdem alle Fragestellungen beantwortet waren und die Datenbank verschlossen wurde. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Pro Patient wurden täglich zwei Tabletten entsprechend einem *double-dummy*-Design verabreicht. Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (z.B. Empagliflozin 25 mg) und die zweite Tablette enthielt ein Placebo, das dem Aussehen der jeweils anderen Dosis entsprach (z.B. Placebo entsprechend Empagliflozin 10 mg). |
| **12** | Statistische Methoden | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Für die statistischen Analysen wurde SAS® Version 9.2. verwendet.<br><br><u>Analyse Populationen:</u><br>• *screened Patient Set*: alle Patienten, die an mindestens einer *screening*-Prozedur teilgenommen und ihre Einverständniserklärung gegeben haben<br>• Randomisierungsset: alle randomisierten Patienten<br>• *treated set*: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben;<br>• FAS: alle randomisierten und behandelten Patienten mit einem HbA1c-*baseline*-Wert<br>• FAS18-*completers:* alle Patienten aus dem FAS, die bis Visite 7 die Studie nicht vorzeitig abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer von 119 Tagen absolvierten und für die ein in Woche 18 ermittelter HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag.<br>• FAS52-*completers:* alle Patienten aus dem FAS, die bis Visite 15 die Studie nicht vorzeitig abbrachen, die Mindestbehandlungsdauer von 357 Tagen absolvierten (wobei die Behandlungsdauer als Endzeitpunkt der Studienmedikation minus Startzeitpunkt der Studienmedikation plus ein Tag berechnet wurde) und für die ein in Woche 52 ermittelter HbA1c-Wert unter Behandlung vorlag.<br>• PPS18: alle Patienten des FAS, die bis zu Visite 7 (Woche 18) keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte.<br>• PPS52: alle Patienten des FAS, die bis zu Visite 15 (Woche 52) keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte.<br>• PPS18-*completers:* alle Patienten aus dem PPS18, die die Studie nicht vorzeitig abbrachen und die gleichen Behandlungsdauer- Vorgaben wie für das *FAS18-completers-set* erfüllten<br>• PPS52-*completers:* alle Patienten aus dem PPS52, die die Studie nicht vorzeitig abbrachen und die gleichen Behandlungsdauer- Vorgaben wie für das *FAS52-completers-set* erfüllten<br>• FAS-FU: alle Patienten des FAS, für die zumindest einige Daten zu Vitalparametern, Körpergewicht oder Laborwerten, ermittelt in einer klinischen Visite drei bis sechs Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, verfügbar sind<br>• FASincFR: alle als betrügerisch identifizierten Patienten, die existieren, aber nicht behandelt wurden; solche Patienten müssen im *screened Patient set* bleiben, aber vom *treated set*, Randomisierungsset und FAS ausgeschlossen werden; Patienten des FASincFR müssen für die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts mit den Patienten des FAS ohne betrügerische Daten gepoolt werden<br><br><u>Primäre Analysen:</u><br>Die Hypothese der Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo den primären Endpunkt betreffend wurde mit ANCOVA überprüft. Die Analyse wurde adjustiert nach vorhergehender Therapie, geografischer Region, Nierenfunktion und *baseline*-HbA1c. Die ANCOVA wurde für die gesamte Studienpopulation während 18 Wochen durchgeführt. Fehlende Werte wurden durch die LOCF Methode ersetzt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Sekundäre Analysen<br>Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt<br>Das Modell gleicht dem der primären Analyse. Es wurde für den primären Endpunkt anhand des PPS-18, FAS18-*completers* und PPS18-*completers* mit Einsatz der LOCF-18-Methode (Wechsel von OC zu LOCF, eingeführt durch die dritte globale Protokolländerung) durchgeführt. Zusätzlich wurde der primäre Endpunkt anhand der FAS (*OC-18*) mittels eines auf beschränkte *Maximum-Likelihood*-basierenden MMRM-Ansatzes analysiert. Das Modell enthielt randomisierte Behandlung, Region, Nierenfunktion, vorhergehende Diabetes-Behandlung, Visite, die Interaktion Visite/Behandlung als feste Klassifizierungsparameter und *baseline*-HbA1c als lineare Kovariable. Der Einfluss zensierender Regeln auf die Analyse des primären Endpunkts (z.B. zensierte Daten nach Einnahme von *rescue*-Medikation) wird auf explorative Art und Weise untersucht.<br><br>Analyse der zentralen sekundären Endpunkte<br>Für die zentralen sekundären Endpunkte wurde eine ANCOVA, ähnlich zu der der primären Endpunkte, für die PPS-*completers* in Woche 52 durchgeführt. Konfirmatorische Analysen für den primären Endpunkt und für die zentralen sekundären Endpunkte basieren auf zweiseitigen Tests zu den Behandlungsunterschieden zwischen zwei Empagliflozin-Dosen und Placebo auf einem Signifikanzniveau von 2,5% (und zugehörigem 97,5%-KI). Getrennt davon wurde einseitig auf Nichtunterlegenheit getestet mit einem Signifikanzniveau von 1,25%. Alle explorativen Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 5% (mit zugehörigen 95%-KI) getestet.<br><br>Weitere kontinuierliche Endpunkte<br>Das Modell zur Analyse der weiteren (sekundären) kontinuierlichen Endpunkte gleicht der primären Analyse. Zur deskriptiven Darstellung der Veränderung der Wirksamkeitsparameter von *baseline* über die Zeit wurden Tabellen und Abbildungen verwendet.<br><br>*Treat-to-target* Wirksamkeitsantwort<br>Für den HbA1c war die *Treat-to-target* Wirksamkeit definiert als HbA1c <7% nach Woche 18 und 52.<br>Kategorische Endpunkte wurden tabellarisch dargestellt (mit absoluter und relativer Häufigkeit pro Behandlungsgruppe, ggf. pro Untersuchung). Binäre Endpunkte wurden über ein logistisches Regressionsmodell erfasst. *Odds Ratios* mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert wurden berechnet.<br><br>Analyse der Einnahme der *rescue*-Medikation<br>*rescue*-Medikation wurde als eine antidiabetische Medikation definiert, die zur Behandlung wiederholter hyperglykämischer Ereignissen als Folge von fehlender Wirksamkeit der Studienmedikation verabreicht wurde. *rescue*-Medikation wurde nur bis Visite 7 (Woche 18) berücksichtigt (Visite 7 ist das Ende des Zeitraums mit stabiler Insulindosis).<br>Konkreter wurde *rescue*-Medikation definiert als zusätzliche antidiabetische Medikation über sieben konsekutive Tage oder bis zum Behandlungsabbruch, Steigerung der Metformin-Dosis über die Dosis zu *baseline* (letzte vor Beginn der Studienmedikation berichtete Dosierung) über sieben konsekutive Tage oder länger oder bis zum Behandlungsabbruch und Steigerung der täglichen Insulindosis um mehr |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | als 10% der beschriebenen täglichen Dosis zu *baseline* über sieben konsekutive Tage oder länger oder bis zum Behandlungsabbruch (Senkung des Insulins wurde bis Visite 7 als Insulinadjustierung betrachtet, nach Visite 7 bis Visite 13 war sie zulässig). Fortlaufende Änderungen, die über dem Schwellenwert von 10% der zu *baseline* beschriebenen täglichen Dosis lagen, somit had to be collapsed um die Gesamtdauer der *rescue*-Medikation zu berechnen.<br>Zusätzlich wurden Patienten, die aufgrund von fehlender Wirksamkeit die Studie vorzeitig abbrachen und die Dosierung der background Medikation erhöhten oder am nächsten Tag eine zusätzliche antidiabetische Medikation begannen, als Patienten mit *rescue*-Medikation betrachtet. Dieses Vorgehen wurde zur Analyse der Zeit bis zur ersten *rescue*-Medikation und zum Vergleich des Anteils an Patienten mit *rescue*-Medikation in den verschiedenen Behandlungsgruppen in der statistischen Analyse in Woche 18 verwendet. Eine derartige Analyse wurde in Woche 52 nicht durchgeführt, da der Zeitraum, in dem eine Anpassung der Insulindosierung zulässig war (Visite 7 bis 13), keinen interpretierbaren Vergleich über die *rescue*-Medikation zwischen den Gruppen zulässt. Eine Reduktion der Background Medikation wurde für dieses Vorgehen nicht als Notfall betrachtet. Die Zeit bis zur ersten *rescue*-Medikation wurde als die Anzahl der Tage von Beginn der Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation bis Beginn der ersten *rescue*-Medikation festgelegt. Patienten ohne Notfallbehandlung wurden zum Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation oder zum Datum der Visite 7, je nachdem was zuerst eintrat, als zensiert betrachtet.<br><br>Der primäre Endpunkt und die zentralen sekundären Endpunkte wurden in der folgenden hierarchischen Reihenfolge getestet: Änderung des HbA1c-Wertes in 18 Wochen, Änderung der gesamten Insulindosis in 52 Wochen, Änderung des Körpergewichts in 52 Wochen, Änderung des HbA1c-Wertes in 52 Wochen (Nichtunterlegenheit), Änderung des HbA1c-Wertes in 52 Wochen (Überlegenheit). Der Anteil der Patienten mit HbA1c <7% nach Woche 18 und Woche 52 (binäre Endpunkte) wurde mittels logistischer Regression analysiert. Odds Ratios und deren zugehörige 95%-KI und p-Werte wurden berechnet mit exakten 95%-KI für Anteile, wenn angemessen. Für sicherheitsrelevante und alle anderen Endpunkte wurden deskriptive Statistiken verwendet. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen wurden für primäre und zentrale sekundäre Wirksamkeitsparameter durchgeführt.<br>Folgende Subgruppen wurden untersucht:<br>Alter, HbA1c, BMI, Gewicht, geografische Region, vorherige diabetische Medikation, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in der Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS, Proinsulinrate.<br><br>Subgruppenanalysen wurden für jeden Wirksamkeitsparameter mit einem Forest-Plot dargestellt. Für Subgruppen galt ein Signifikanzniveau von p <0,1.<br><br>Subgruppenanalysen bezüglich der ethnischen Herkunft wurden entgegen der Planung nicht durchgeführt, da 90% der Patienten weiß waren; andere ethnische Subgruppen bestanden aus weniger als 20 Patienten. |
| **-** | **Resultate** | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Anzahl der Studienteilnehmer<br><br>a) Randomisierte Patienten<br><br>Empagliflozin 10 mg: 187<br>Empagliflozin 25 mg: 190<br>Placebo: 189<br><br>b) Behandelte Patienten<br><br>Empagliflozin 10 mg: 186<br>Empagliflozin 25 mg: 189<br>Placebo: 188<br><br>c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden:<br><br>Empagliflozin 10 mg: 186<br>Empagliflozin 25 mg: 189<br>Placebo: 188 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe unten: CONSORT Flussdiagramm. |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Studie wurde durchgeführt von 03/2011 – 04/2013. |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet. |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |
| ANCOVA: Kovarianzanalyse (engl. *Analysis of covariance* ); BMI: *Body Mass Index*; CONSORT: *Consolidated statement of reporting trials*; CTMF: *Clinical trial master file*; DBP: Diastolischer Blutdruck *(*engl. *diastolic blood pressure)*; EKG: Elektrokardiogramm; FAS*: Full analysis set*; FASincFR: *FAS including fraudulent set*; FDA: US-amerikanische Gesundheitsbehörde (engl. *food and drug administration)*; FU*: Follow-up*; GCP: *Good clinical practice*; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate (engl. *glomerular filtration rate)*; H: Hypothese; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; HOMA-IR: *Homeostatic model assessment – insulin resistance*; HOMA-IS: *Homeostatic model assessment – insulin secretion*; IE: Internationale Einheit(en); IXRS: *Interactive voice and web response system*; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward*; MDG: Mittlere tägliche Plasmaglukose (engl. *mean daily plasma glucose*); MDI: Mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); MMRM: *Mixed model for repeated* | | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| *measures*; NPG: Nüchternplasmaglukose; NPI: Nüchternplasmainsulin; OC: Beobachtete Fälle (engl. *Observed cases*); PPG: Postprandiale Glukose; PPS: *Per protocol set*; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); SGOT: *Serum glutamic oxaloacetic transaminase*; SGPT: *Serum glutamic pyruvic transaminase*; STEMI: *ST elevation myocardial infarction*; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse | | |

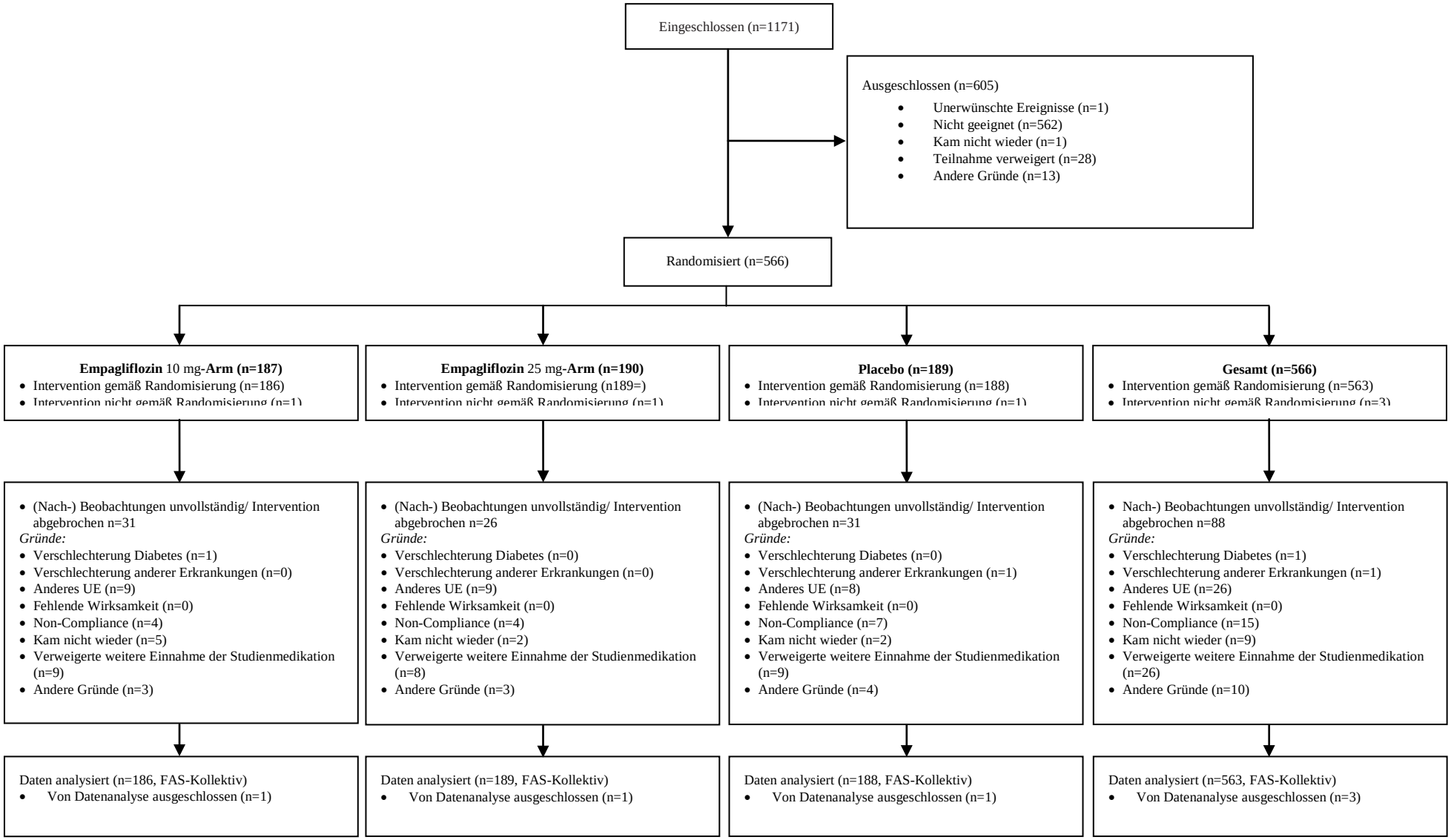



Abbildung 4- 5: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT– Studie 1245.49

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.23

**Studie: 1245.23**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| (Boehringer Ingelheim 2012) | 1245.23 |

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

**1.**
**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**2.**
**<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**
Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim

*screening* (<8.5%, ≥8.5%), Nierenfunktion beim *screening* (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; moderate Niereninsuffizienz eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des *double-dummy*-Designs.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Veränderung im HbA1c**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Hypoglykämien**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Blutdruckänderung**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Gewichtsveränderung**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Gesamtrate UE**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund von UE**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: SUE**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Genitalinfektionen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Harnwegsinfektionen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: MACE-4**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

## Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.33

**Studie: 1245.33**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| (Boehringer Ingelheim 2013a) | 1245.33 |

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

**1.**
**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**2.**

**<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**
Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%) und dem Untersuchungszentrum.
Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Codes zur Randomisierung wurden über ein validiertes System erstellt und von einem Studien-unabhängigen Statistiker geprüft. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des *double-dummy*-Designs.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Veränderung im HbA1c**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der hohen Anzahl der Studienabbrecher wurde für diesen Endpunkt zunächst die FAS-18-*completer*-Population ausgewertet. Die Zahl der Patienten pro Gruppe weichen um mehr als 5% von der FAS (LOCF)-Population, also der ITT-Population ab. Als Sensitivitätsanalyse wurde der Endpunkt ebenfalls anhand der FAS (LOCF) Population ausgewertet. Da die Effektschätzer um weniger als 5% voneinander abweichen, ist die Verzerrung als minimal anzusehen und das ITT-Prinzip wird für diesen Endpunkt als umgesetzt betrachtet.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das ITT-Prinzip konnte entsprechend umgesetzt werden. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

**Endpunkt: Blutdruckänderung**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Gewichtsveränderung**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand der FAS (OC)-Population ausgewertet. Diese beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert vorlag. Fehlende Werte wurden nicht fortgeschrieben und Patienten wurden nach Einnahme von *rescue*-Medikation aus der Analyse ausgeschlossen. Der Nichtberücksichtigungsanteil beträgt dabei in allen Gruppen >5% der ITT bzw. FAS-Population.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Gesamtrate UE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Studienabbruch aufgrund von UE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: SUE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Hypoglykämien**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Genitalinfektionen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Harnwegsinfektionen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: MACE-4**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

## Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.49

**Studie: 1245.49**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| (Boehringer Ingelheim 2013b) | 1245.49 |

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

**1.**
**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**2.**

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**
Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim *screening* (<8.5%, ≥8.5%), Nierenfunktion beim *screening* (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika) und antidiabetischen Hintergrundbehandlung (Insulin Monotherapie oder Insulin in Kombination mit Metformin). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des *double-dummy*-Designs.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Veränderung im HbA1c**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Blutdruckänderung**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Gewichtsveränderung**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Gesamtrate UE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Studienabbruch aufgrund von UE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: SUE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Hypoglykämien**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Genitalinfektionen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Harnwegsinfektionen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: MACE-4**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt waren. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

*Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).*

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**

**für randomisierte Studien:**

**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien:**

**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**2.**

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe *baseline*-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  *Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine*

*von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*
*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können**

*z. B.*
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt: _____**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   *Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*
   *In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   *Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
   - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
   - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

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

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen

Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind, da der Endpunkt doppelt blind erhoben wurde, es keine Dateninkonsistenzen im Studienbericht gibt und die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost-to-follow-up*-Patienten sinnvoll angelegt worden ist.