

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet[®])
(Vokanamet[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten,
Vokanamet[®] 50 mg/1000 mg Filmtabletten,
Vokanamet[®] 150 mg/850 mg Filmtabletten,
Vokanamet[®] 150 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 B

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, zusätzlich zu Diät und Bewegung, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit einem Sulfonylharnstoff (SU) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	33
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	51
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	62
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	63
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	64
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	67
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	68
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	68

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	68
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	68
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	72
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	76
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	76
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	78
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	78
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	78
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	81
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	82
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	82
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	82
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	84
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	84
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	84
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	85
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	85
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	85
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	86
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	86
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	86
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	86
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	87
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	98
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	98
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	98
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	98
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	99
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	99
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	101
4.7	Referenzliste.....	102
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		109
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		118
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		123
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		128
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		240
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		259

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	13
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	31
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	76
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	77
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	78

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	79
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	79
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	80
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	80
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	82
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	83
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	83
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	85
Tabelle 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	98
Tabelle 4-30: Liste der eingeschlossenen Studien	102
Tabelle 4-31 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014.....	111
Tabelle 4-32 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 15.....	111
Tabelle 4-33 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1, 2014	112
Tabelle 4-34 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <April 2014>	114
Tabelle 4-35 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 may 14	114
Tabelle 4-36 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1 2014	115
Tabelle 4-37 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene nicht relevante Publikationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	124
Tabelle 4-38 (Anhang): Ausgeschlossene nicht relevante Registereinträge für das zu bewertende Arzneimittel	128
Tabelle 4-39: Ausgeschlossene nicht relevante Registereinträge für indirekte Vergleiche...	137
Tabelle 4-40 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie DIA3010 (Clinical Study Report)	241
Tabelle 4-41 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie DIA3002 (Clinical Study Report)	251
Tabelle 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DIA3002.....	260
Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DIA3010.....	263

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	67
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 6: Flussdiagramm Studiendesign und –methodik für DIA3010	250
Abbildung 7: Flussdiagramm Studiendesign und –methodik für DIA3002	258

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Bundessozialgericht
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Kreatininclearance
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EQ-5D	EuroQol-5D
FDC	Fixed Dose Combination / Fixkombination
FPG	Fasting Plasma Glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 (Glukagonlike Peptid-1)
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IWQoL-Lite	Impact of Weight on Quality of Life-Lite
IVRS	Interactive Voice Response Systems
IWRS	Interactive Web Response System
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol
MTC	Mixed Treatment Comparison
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

SBP	Systolic Blood Pressure
SF-36	Short Form Health Survey-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose co-transporter, SGLT) 2
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Anwendungsgebiet B befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin Fixkombination (FDC) in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Metformin in Kombination mit Humaninsulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Die Fragestellung lautet:

Ist für die Canagliflozin/Metformin FDC in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), gegenüber der zVT Metformin in Kombination mit Humaninsulin ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen im Sinne des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nachweisbar?

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen in der beschriebenen Indikation sind folgende patientenrelevanten Endpunkte etabliert und wurden daher für die Zusatznutzenbewertung von Canagliflozin/Metformin FDC, soweit Daten vorhanden, berücksichtigt:

- Mortalität (Gesamtrate)
- Morbidität
 - Auftreten von Hypoglykämien (alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, symptomatische Hypoglykämien, dokumentierte und symptomatische Hypoglykämien)
 - Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (glykiertes Hämoglobin, HbA_{1c})
 - Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) und den Hypoglykämien, Ausbleiben von Hypoglykämien bei Patienten:
 - die einen HbA_{1c} von <6,5% erreichten,
 - mit einem Ausgangswert des HbA_{1c} von $\geq 7,0\%$ zu Studieneinschluss, die unter der Therapie einen HbA_{1c} von <7,0% erreichten,
 - mit einem Ausgangswert des HbA_{1c} von $\geq 7,5\%$ zu Studieneinschluss, die unter der Therapie einen HbA_{1c} von <7,5% erreichten.

- Gewichtsveränderung (Gewichtsveränderung der gesamten Zielpopulation, sowie Darstellung des Patientenanteils mit einem Gewichtsverlust von mindestens 5% bzw. 10%)
- Blutdruck (systolisch, diastolisch)
- Nebenwirkungen / unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate UE
 - Auftreten von schwerwiegenden UE
 - Studienabbrüche aufgrund von UE
 - Akutes Nierenversagen
 - Stationäre Behandlungen
 - UE von besonderem Interesse:
 - Genitalmykosen
 - Harnwegsinfektionen
 - in Zusammenhang mit reduziertem intravaskulärem Volumen stehende UE
 - osmotische Diurese
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQoL-Lite)
 - gemessen anhand des EuroQol-5D (EQ-5D)
 - gemessen anhand des Short Form Health Survey-36 (SF-36) v2

Datenquellen

Die Darstellung des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet[®]) erfolgt anhand von Studien aus dem Entwicklungsprogramm von Canagliflozin (Invokana[®]). Die Bioäquivalenz des Kombinationspräparates (Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg) und der freien Kombination von Canagliflozin und Metformin wurde in Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden im Rahmen der Zulassung der Canagliflozin/Metformin FDC nachgewiesen.

Die mit der freien Kombination durchgeführten Studien können für den Nachweis des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC verwendet werden. Auch wurde die

Bioäquivalenz der zweimal täglichen Einnahme des Kombinationspräparates und der einmal täglichen Einnahme der Einzelsubstanz nachgewiesen.

Eine Meta-Analyse aus Beobachtungsstudien mit Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus zeigte, dass der Einsatz einer fixen Kombinationstherapie aus blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich zu einer Zweifachtherapie in Form zweier Einzeltabletten, mit einer verbesserten Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}-Senkung) und einer höheren Adhärenz (Therapie-treue) des Patienten assoziiert ist.

Die in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebene Informationsbeschaffung identifizierte zwei placebokontrollierte RCTs mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (DIA3002 und DIA3010). Diese Studien hätten für einen indirekten Vergleich mit der zVT Metformin in Kombination mit Humaninsulin über den Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff verwendet werden können. Es konnten allerdings keine RCTs mit der zVT im Rahmen der in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschriebenen Informationsbeschaffung identifiziert werden.

Bei der Studie DIA3002 handelt es sich um eine 52-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierte, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin (100 und 300 mg einmal täglich) in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker mit einer Kombinationstherapie aus Metformin+Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 469 Patienten. Die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie in die Studienarme 100 mg Canagliflozin einmal täglich (157 Patienten, davon entsprachen 67 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B), 300 mg Canagliflozin einmal täglich (156 Patienten, davon entsprachen 78 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) und Placebo (156 Patienten, davon entsprachen 56 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) randomisiert. Die Untersuchungen wurden vom 07.04.2010 bis zum 08.09.2011 primär in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Bei der Studie DIA3010 handelt es sich um eine 104-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierte, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin (100 und 300 mg einmal täglich). Die Studie wurde bei älteren Typ-2-Diabetes-Patienten durchgeführt (≥ 55 bis ≤ 80 Jahre), die mit ihrer gegenwärtigen Therapie eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 714 Patienten. Die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie in die Studienarme 100 mg Canagliflozin einmal täglich (241 Patienten, davon entsprachen zehn Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B), 300 mg Canagliflozin einmal täglich (236 Patienten, davon entsprachen zehn Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) und Placebo (237 Patienten, davon entsprachen 13 Patienten der Zielpopulation) randomisiert. Die gegenwärtige Diabetes-Therapie unterlag keiner Einschränkung, d. h. dass Patienten ungeachtet der Vorbehandlungen an der Studie DIA3010 teilnehmen konnten. Aus diesem Grund hatte nur ein kleiner Teil der Patienten eine dem

Anwendungsgebiet B entsprechende Vorbehandlung (Therapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff) und ist damit zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet. Die Untersuchungen wurden vom 12.04.2010 bis zum 18.11.2011 primär in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Zur Beurteilung der klinischen Sicherheit und Wirksamkeit der ausgewählten zVT im Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche unter der Fragestellung „Identifikation von RCTs zur Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Metformin+Humaninsulin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von Typ-2-Diabetes-Patienten“ durchgeführt. Es wurden nicht nur Studien zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zVT Metformin+Humaninsulin, sondern auch Studien, welche Insulinanaloga in Kombination mit Metformin untersuchten, eingeschlossen. Dies beruhte auf dem Beschluss im Zuge der 3. Arzneimittelgesetz(AMG)-Novelle, wonach die Wirtschaftlichkeit der zVT nur für die Bestimmung des Erstattungsbetrages, nicht aber für die Ermittlung des Zusatznutzens von Bedeutung sein soll. Ziel dieser Literaturrecherche war es, RCTs mit der zVT (Metformin+Humaninsulin) im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff, den für einen indirekten Vergleich anhand der Studien DIA3002 und DIA3010 benötigten Brückenkomparator, zu identifizieren. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die diesen Anforderungen entsprechen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Informationsbeschaffung verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen der Blutzucker mit einer Kombinationstherapie aus Metformin plus Sulfonylharnstoff, zusätzlich zu Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert werden kann *	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungsnaive Patienten.
Intervention	Behandlung mit Canagliflozin (100 mg oder 300 mg täglich) / Metformin als FDC oder Canagliflozin in freier Kombination mit Metformin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff	
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Humaninsulin [#]	Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA _{1c} -Wert nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

[#]Die Wirtschaftlichkeit der zVT ist nach der 3. AMG-Novelle nur für die Bestimmung des Erstattungsbetrages, nicht jedoch für die Ermittlung des Zusatznutzens, relevant. Aus diesem Grund wurde nicht nur eine Behandlung mit Humaninsulin, sondern auch eine Behandlung mit Insulinanaloga, jeweils in Kombination mit Metformin, als relevant erachtet.

*Es werden nur Patienten mit HbA_{1c} ≥7,0% eingeschlossen.

FDC: Fixed Dose Combination / Fixkombination, HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

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

Im Anwendungsgebiet B liegen zwei placebokontrollierte (DIA3002, DIA3010), jedoch keine direkt vergleichenden Studien zum zu bewertenden Arzneimittel vor. Da es sich bei DIA3002 und DIA3010 um placebokontrollierte Studien handelt, ist für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Metformin in Kombination mit Humaninsulin ein indirekter Vergleich über den Brückenkompator Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff notwendig. Es wurden außerdem Studien, welche Insulinanaloga in Kombination mit Metformin untersuchten, berücksichtigt. Dies beruhte auf dem Beschluss im Zuge der 3. AMG-Novelle, wonach die Wirtschaftlichkeit der zVT nur für die Bestimmung des Erstattungsbetrages, nicht aber für die Ermittlung des Zusatznutzens von Bedeutung sein soll. Es konnten keine relevanten Studien identifiziert werden, die die zVT Metformin+Humaninsulin mit einer Kombinationstherapie aus Metformin+Sulfonylharnstoff vergleichen. Aufgrund der fehlenden Studien wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese der Ergebnisse ist somit nicht erforderlich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Canagliflozin/Metformin FDC in einer oralen Dreifachkombination wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen von Canagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff im Anwendungsgebiet B gegenüber Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff auf Basis der Studien als belegt gilt und hier nicht weiter dargestellt wird.

Im Anwendungsgebiet B liegen keine Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit manifestem Typ-2-Diabetes-mellitus betrachtet, die unter einer Behandlung mit Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff, auf der Basis einer Ernährungs- und Bewegungstherapie, einen nicht ausreichend kontrollierten HbA_{1c} aufweisen. In dieser Therapiesituation wird gemäß den Leitlinien in der Regel eine Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit Insulin und einem oralen Antidiabetikum (OAD) empfohlen. Dennoch können nach der Nationalen Versorgungsleitlinie orale Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein, insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierenden Substanzen enthalten.

Zur genaueren Beschreibung der Patientenpopulation, für die eine orale Dreifachkombination sinnvoll sein könnte, kann die aktuelle Leitlinie der American Association of Clinical Endocrinologists herangezogen werden. Bei dieser Patientenpopulation handelt es sich um

Typ-2-Diabetiker, die unter Behandlung mit einer OAD-Zweifachkombination einen HbA_{1c} von $\leq 9\%$ aufweisen. Nach Ansicht der American Association of Clinical Endocrinologists liegt bei dieser Patientenpopulation ein unzureichend kontrollierter Blutzuckerwert vor, ohne dass eine Insulintherapie angezeigt ist. Der G-BA vertritt in seinem Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Therapiehinweise zu Gliptinen bzw. Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren eine ähnliche Ansicht. Er stellt fest, dass eine OAD-Dreifachkombination aus Metformin, Sulfonylharnstoff und einem DPP-4-Inhibitor bei Patienten sinnvoll ist, bei denen eine Zweifachkombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert und Insulin nicht geeignet oder noch nicht angezeigt ist. Da Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose co-transporter, SGLT)-2- und DPP-4-Inhibitoren in der Therapie-Kaskade des Typ-2-Diabetes-mellitus auf derselben Stufe angesiedelt sind, ist die zu DPP-4-Inhibitoren getroffene Aussage des G-BA auf SGLT-2-Inhibitoren übertragbar. Weiterhin sollte eine mit der Insulintherapie verbundene Gewichtszunahme besonders bei adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus vermieden werden. Nach Ansicht der Janssen-Cilag GmbH könnte der Body-Mass-Index (BMI) ($>30 \text{ kg/m}^2$) zusätzlich zum HbA_{1c} ($\leq 9\%$) angewendet werden, um ein aussagekräftigeres zweidimensionales Kriterium zur Bildung der Patientenpopulation, für die eine OAD-Dreifachkombination angezeigt ist, zu erhalten.

Als Alternative steht diesen Patienten eine Insulintherapie zur Verfügung, die grundsätzlich als komplexere Therapieform im Vergleich zu einer oralen Dreifachkombination anzusehen ist. Im Folgenden sollen einige Nachteile einer Insulintherapie dargestellt werden, die durch Behandlung mit einer OAD-Dreifachkombination vermieden werden können.

Nachteile einer Insulintherapie

Grundsätzlich wird eine Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus als komplexere Therapieform im Vergleich zu einer Behandlung mit OAD angesehen. Als Voraussetzung für die Etablierung einer Insulintherapie müssen sich die Patienten einer intensiven spezifischen Diabetikerschulung unterziehen und neben der subkutanen Insulin-Selbstapplikation mittels Pen die Blutglucoseselbstkontrolle, sowie deren Dokumentation in Form eines Protokolls erlernen. Eine Blutzuckerselbstkontrolle ist je nach Therapieform zwischen ein- bis dreimal pro Tag erforderlich. Das Protokoll dient der Erfassung aller Informationen, die zu einer korrekten Beurteilung der Stoffwechsellage und damit zur adäquaten Synchronisierung der Ernährungstherapie mit der Insulindosis notwendig sind. Ein weiterer wichtiger Schulungsinhalt besteht in der Erlernung komplexerer Ernährungsregeln zur Kompensation der Unzulänglichkeiten der Insulintherapie, wie z. B. die Vermeidung von Hypoglykämien.

Zusammen mit der Insulinapplikation stellen Blutzuckerselbstkontrolle, Protokollführung und die Selbstbewertung der Stoffwechsellage mit der Folge einer notwendigen Eigenadaptation der Therapie also eine nicht unerhebliche, zusätzliche krankheitsbedingte Alltagsbelastung für die Patienten dar. In der Regel müssen substanzielle Anteile des Alltagslebens auf die Insulintherapie ausgerichtet werden, so dass eine Insulintherapie sich auch negativ auf die

Freiheit der Lebensgestaltung auswirken kann. Wenngleich die Etablierung einer Kombinationstherapie von OAD mit Basalinsulin bei Typ-2-Diabetikern als wenig komplexer „Einstieg“ in die Insulintherapie gilt, so sind selbst bei dieser Therapieform die o. a. Werkzeuge zur Steuerung der Insulintherapie vom Patienten grundsätzlich zu erlernen und täglich umzusetzen. Auch bei der sogenannten konventionellen Insulintherapie unter Verwendung von Mischinsulin mit fixen Injektions- und Esszeiten bestehen aufgrund des starren Therapieregimes signifikante Einschränkungen hinsichtlich der Flexibilität des Lebensstils. Die prandiale Insulintherapie unter Verwendung von flexiblen Dosen eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten wiederum erfordert eine hohe Messfrequenz für den Blutzucker, sowie eine ausgeprägte Selbstdisziplin bei der Ernährungstherapie. Schließlich bietet die sogenannte intensivierete Insulintherapie unter getrennter Verwendung von Basalinsulin und prandialem Insulin nach dem Basis-Bolus-Prinzip den höchsten Grad an Flexibilität. Diese Therapieform, bei der die Insulingaben an die aktuelle Stoffwechsellage vom Patienten selbst angepasst werden, erfordert aber auch ein deutlich höheres Maß an Krankheitsverständnis, Schulungsgrundlagen, Kooperation und Eigenverantwortung des Patienten und birgt ein vergleichsweise hohes Hypoglykämierisiko.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Sicherstellung einer adäquaten metabolischen Kontrolle durch sämtliche beschriebene Insulinregimes mit zum Teil signifikantem Schulungsaufwand, hohem Ressourcenverbrauch (Blutzuckermessungen) und deutlichen Einschränkungen für einen flexiblen, selbstbestimmten Lebensstil der Patienten assoziiert ist.

Darüber hinaus kann eine Insulinbehandlung über therapierelevante Zeiträume zu einer Gewichtszunahme der Patienten führen und ist zudem mit einem erheblichen Hypoglykämierisiko verbunden. Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und bereits nachgewiesenen makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für weitere kardiovaskuläre Ereignisse dar. Weiterhin beeinträchtigt die Gefahr von Hypoglykämien die Fähigkeit, Maschinen und Fahrzeuge zu bedienen, was für einen Teil der Patienten negative Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Ausübung ihres Berufes hat. Bei älteren Patienten stellen Hypoglykämien zudem einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz dar. Übergewicht trägt entscheidend zur Entwicklung des Typ-2-Diabetes-mellitus bei, dementsprechend wird eine Gewichtsreduktion bei Diabetikern explizit in den Leitlinien empfohlen. Eine weitere Gewichtszunahme wirkt, neben dem mit Adipositas einhergehenden erhöhten makrovaskulären Risiko, möglicherweise demotivierend und kann zu einer mangelnden Therapietreue und Unzufriedenheit der Patienten führen.

Als Fazit lässt sich festhalten, dass eine Insulintherapie nicht für alle Patienten geeignet oder notwendig ist. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten oder bei Patienten, bei denen eine weitere Gewichtszunahme und/oder Hypoglykämien unbedingt vermieden werden sollten, ist eine Insulintherapie, falls möglich, zu vermeiden und eine Behandlung mit einem zusätzlichen OAD vorzuziehen. Zudem gibt es eine Patientenpopulation, die mit einer oralen Dreifachkombination ausreichend therapiert werden kann und für die eine Insulintherapie somit noch nicht notwendig ist. Bei diesen Patienten ist

eine orale Dreifachkombination aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der einfacheren Therapieform einer Insulintherapie vorzuziehen.

Typ-2-Diabetes-mellitus ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf, gekennzeichnet durch eine zunehmende Verschlechterung der pankreatischen Inselzellfunktion und zunehmender Insulinresistenz. Daher kann es bei Substanzen, die den Blutzucker über eine Stimulation der Insulinausschüttung senken, mit zunehmender Erkrankungsdauer über Überlastungsmechanismen bereits vorgeschädigter insulinproduzierender Zellen zu einem Wirkungsverlust, wie z. B. bei Sulfonylharnstoffen oder Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, kommen. Das Anwendungsgebiet B bezieht sich primär auf Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, häufig mit entsprechend eingeschränkter Funktion der insulinproduzierenden beta-Zellen.

Daher besteht ein therapeutischer Bedarf für neue insulinunabhängige Behandlungsstrategien, welche trotz nachlassender beta-Zellfunktion wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer verbleibender körpereigener Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können. Canagliflozin/Metformin FDC ist eine solche neue Behandlungsoption, die eine effektive insulinunabhängige Kontrolle des Blutzuckers ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko erlaubt und gleichzeitig eine therapeutische Gewichtsabnahme, sowie eine moderate Reduktion des Blutdrucks mit sich bringt.

Canagliflozin gehört zur Gruppe der SGLT-2-Inhibitoren, welche spezifisch Glucose-Transportproteine in der Niere hemmen. Bei Typ-2-Diabetikern ist die renale Glucoseschwelle durch eine Überexpression u.a. von SGLT-2 (vermehrte Transporteranzahl) erhöht, was zu einer verstärkten Glucoserückresorption führt und damit zu einer weiteren Erhöhung des Blutzuckerspiegels beiträgt. Hier bieten SGLT-2-Inhibitoren erstmalig die Möglichkeit einer pharmakologischen Intervention, die diesen pathophysiologischen Mechanismus direkt adressiert: Canagliflozin vermindert die Glucose-Rückresorption, indem die Substanz spezifisch die luminalen Glucose-Transportproteine in der Niere hemmt und damit die renale Glucoseschwelle absenkt. Insgesamt führt dies zu einer vermehrten therapeutischen Ausscheidung von Glucose über den Urin und ermöglicht damit eine *insulinunabhängige* Senkung des Blutzuckers mit geringem Hypoglykämierisiko. Bei Blutzuckerwerten, die diese Schwelle (70-80 mg/dl (3,9-4,4 mmol/l)) unterschreiten, wird keine Glucose ausgeschieden, wodurch eine Unterzuckerung praktisch nicht auftreten kann. Darüber hinaus werden unter Canagliflozin günstige pleiotrope Effekte wie eine Gewichtsabnahme und eine moderate Reduktion der Blutdruckwerte beobachtet. Die Gewichtsreduktion ist in erster Linie auf den Energieverlust durch die erhöhte Glucoseausscheidung über den Harn zurückzuführen. Hierbei ist hervorzuheben, dass zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin-Behandlung auf eine Reduktion des Fettgewebes zurückzuführen sind und nur etwa ein Drittel auf den Verlust von fettfreier Masse. Der Verlust an Fettmasse verteilt sich dabei in etwa zu gleichen Teilen auf das viszerale und das subkutane Fettgewebe. Der BMI und das Taille-Hüft-Verhältnis werden verbessert. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 2 Jahren stabil bleibt. Die moderate Blutdruckabsenkung unter Canagliflozin ist primär

die Folge einer Steigerung der Natriumexkretion und einer milden osmotischen Diurese. Durch den von den beta-Zellen des endokrinen Pankreas und *jeglicher Insulinwirkung unabhängigen* Wirkmechanismus an der Niere kann Canagliflozin grundsätzlich in allen Stadien der Typ-2-Diabetes-Erkrankung bei Patienten eingesetzt werden, die durch andere orale Antidiabetika nicht ausreichend behandelbar sind. Unter der Behandlung mit Canagliflozin wird eine effektive Blutzuckerkontrolle ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko ermöglicht, eine therapeutische Gewichtsabnahme bewirkt und der Blutdruck der Patienten moderat gesenkt. Durch seinen innovativen Wirkmechanismus greift Canagliflozin somit an mehreren Stellen in die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes-mellitus ein.

Metformin ist ein Biguanid, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Die blutzuckersenkende Wirkung beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen:

- Reduktion der Glucoseproduktion durch Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber
- Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption

Beim Menschen wirkt es sich, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel. Metformin stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien oder zu einer Gewichtszunahme. Metformin ist laut der Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) das Mittel der ersten Wahl bei der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus und wird auch von den Leitlinien als erste Stufe der Pharmakotherapie empfohlen. Für Metformin liegen Daten aus der United Kingdom Prospective Diabetes-Studie vor, die bei einer Subgruppe von 342 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern darauf hinweisen, dass diese Substanz prospektiv das kardiovaskuläre Risiko senken könnte. Eine Monotherapie mit Metformin wird bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes nach Versagen lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Plasmaglucosesenkung und zur Senkung des kardiovaskulären Risikos als Therapie der ersten Wahl empfohlen.

Im Anwendungsgebiet B, Canagliflozin/Metformin FDC in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff liegen zwei placebokontrollierte Studien zum zu bewertenden Arzneimittel (DIA3002 und DIA3010) vor.

Bei der Studie DIA3002 handelt es sich um eine 52-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierte, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin (100 und 300 mg einmal täglich) in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker mit einer

Kombinationstherapie aus Metformin+Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 469 Patienten. Die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie in die Studienarme 100 mg Canagliflozin einmal täglich (157 Patienten, davon entsprachen 67 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B), 300 mg Canagliflozin einmal täglich (156 Patienten, davon entsprachen 78 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) und Placebo (156 Patienten, davon entsprachen 56 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) randomisiert. Die Untersuchungen wurden vom 07.04.2010 bis zum 08.09.2011 primär in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Bei der Studie DIA3010 handelt es sich um eine 104-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierte, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin (100 und 300 mg einmal täglich). Die Studie wurde bei älteren Typ-2-Diabetes-Patienten durchgeführt (≥ 55 bis ≤ 80 Jahre), die mit ihrer gegenwärtigen Therapie eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 714 Patienten. Die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie in die Studienarme 100 mg Canagliflozin einmal täglich (241 Patienten, davon entsprachen zehn Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B), 300 mg Canagliflozin einmal täglich (236 Patienten, davon entsprachen zehn Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) und Placebo (237 Patienten, davon entsprachen 13 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) randomisiert. Die gegenwärtige Diabetes-Therapie unterlag keiner Einschränkung, d. h. dass Patienten ungeachtet der Vorbehandlungen an der Studie DIA3010 teilnehmen konnten. Aus diesem Grund hatte nur ein kleiner Teil der Patienten eine dem Anwendungsgebiet B entsprechende Vorbehandlung (Therapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff) und ist damit zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet. Die Untersuchungen wurden vom 12.04.2010 bis zum 18.11.2011 primär in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Da es sich bei den Studien DIA3002 und DIA3010 um placebokontrollierte Studien handelt, ist für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Metformin in Kombination mit Humaninsulin ein indirekter Vergleich über den Brückenkompator Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff notwendig. Die zVT entspricht der vom G-BA bestimmten Therapie mit Metformin in Kombination mit Humaninsulin, außerdem wurden auch Studien, welche Insulinanaloge in Kombination mit Metformin untersuchten, eingeschlossen. Dies beruhte auf dem Beschluss im Zuge der 3. AMG-Novelle, wonach die Wirtschaftlichkeit der zVT nur für die Bestimmung des Erstattungsbetrages, nicht aber für die Ermittlung des Zusatznutzens von Bedeutung sein soll.

Die Informationsbeschaffung unter der Fragestellung „Identifikation von RCTs zur Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Metformin+Humaninsulin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von Typ-2-Diabetikern“ konnte keine relevanten Studien identifizieren.

Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht notwendig erscheint, ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Insulin (Gewichtszunahme, Hypoglykämien und komplexe

Anwendung) und der günstigen pleiotropen Effekte von Canagliflozin (Gewichtsverlust, Blutdrucksenkung) eine Kombinationstherapie der Canagliflozin/Metformin FDC mit Sulfonylharnstoff einer Insulintherapie vorzuziehen. Zusätzlich ist insbesondere bei Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten oder bei Patienten, bei denen eine weitere Gewichtszunahme und/oder Hypoglykämien unbedingt vermieden werden sollten (z. B. Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen), eine Insulintherapie, falls möglich, zu vermeiden und eine Behandlung mit einem zusätzlichen OAD vorzuziehen. Bei diesen Patientenpopulationen liegt ein Vorteil für die Canagliflozin/Metformin FDC in der Dreifachkombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin+Humaninsulin vor.

Der Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin FDC+Sulfonylharnstoff als orale Dreifachkombination gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Metformin in Kombination mit Humaninsulin ist nicht belegbar.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird im Sinne des § 35a SGB V für die Canagliflozin/Metformin Fixkombination (FDC, Vokanamet[®]) in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff basierend auf Daten aus RCTs im Anwendungsgebiet B dieses Dossiers dargestellt.

Patientenpopulation

Canagliflozin ist ein SGLT-2-Inhibitor, der die Ausscheidung von Glucose über den Urin fördert. Die Canagliflozin/Metformin FDC wird zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert und bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, angewendet (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Für das Anwendungsgebiet B, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, umfasst die Zielpopulation Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen eine Kombinationstherapie mit der maximal tolerierten Dosis von Metformin

zusammen mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führt. Die betrachtete Population umfasst Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min, da Canagliflozin/Metformin FDC bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl < 60 ml/min) nicht angewendet werden darf. Dies ist auf den Wirkstoff Metformin zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014)).

Intervention

Die Canagliflozin/Metformin FDC liegt in vier verschiedenen Darreichungsformen vor:

- Canagliflozin 50 mg / Metformin 850 mg
- Canagliflozin 50 mg / Metformin 1000 mg
- Canagliflozin 150 mg / Metformin 850 mg
- Canagliflozin 150 mg / Metformin 1000 mg

Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat), entsprechend 50 mg bzw. 150 mg Canagliflozin.

Für Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, ist die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin/Metformin FDC eine Canagliflozin Dosis von 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt. Bei Patienten, die eine Dosis Canagliflozin/Metformin FDC mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Canagliflozin/Metformin FDC mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden. Canagliflozin/Metformin FDC wird zweimal täglich jeweils zu einer Mahlzeit eingenommen, um gastrointestinale Nebenwirkungen durch Metformin zu verringern (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Eine Dosiserhöhung sollte bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder bei Patienten, bei denen die initiale Canagliflozin-induzierte Diurese ein Risiko darstellt, mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten auf die Fixkombination umgestellt werden, sollte die Anfangsdosis Canagliflozin/Metformin FDC der bereits eingenommenen Gesamttagesdosis von Canagliflozin und Metformin oder der

therapeutisch geeigneten Dosis Metformin, die dieser am nächsten kommt, entsprechen (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens für Vokanamet® wurde in der englischen Fachinformation, die die Grundlage für die deutsche Fachinformation darstellt, der folgende Hinweis im Abschnitt 4.2 Dosierung aufgenommen:

The dose of glucose lowering therapy with Vokanamet® should be individualised on the basis of the patient's current regimen, effectiveness, and tolerability, while not exceeding the maximum recommended daily dose of 300 mg of canagliflozin and 2000 mg of metformin orally.

Dieser Textabschnitt mit seiner Angabe zu einer Höchstdosis für die Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin könnte potentiell dahingehend interpretiert werden, dass bei einer Therapie mit Vokanamet® eine Tagesgesamtdosis von 2000 mg Metformin nicht überschritten werden sollte. In Deutschland ist Metformin jedoch in einer täglichen Höchstdosis bis 3000 mg zugelassen (z. B. (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar, 2011)).

Janssen-Cilag möchte daher klarstellen, dass die Angabe von 2000 mg Metformin sich allein auf das kombinierte Fertigarzneimittel Vokanamet® mit seiner fixen Wirkstoffzusammensetzung bezieht, welches gemäß Zulassung zweimal täglich eingenommen werden darf. Die Höchstdosis von Canagliflozin und Metformin ergibt sich damit aus der zweimal täglichen Einnahme von Vokanamet® 150/1000 mg Filmtabletten, entsprechend 300 mg Canagliflozin bzw. 2000 mg Metformin pro Tag. Dieser Wortlaut wurde im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens in die Fachinformation aufgenommen, um eine Überdosierung, das heißt, eine Dosierung des Wirkstoffes Canagliflozin über 300 mg pro Tag hinaus zu vermeiden.

Hieraus folgt keine Beschränkung der Gesamt-Metformindosis auf 2000 mg pro Tag. Zur Aufhebung bzw. Klarstellung des potentiell interpretierbaren Wortlauts zur Metformin-Dosisbeschränkung in der Fachinformation von Vokanamet® wurde am 6. August 2014 bei der EMA eine Typ-II-Variation mit einem eindeutigen Wortlaut eingereicht.

Canagliflozin/Metformin FDC kann allein oder als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet B stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der oralen Dreifachtherapie mit Canagliflozin/Metformin FDC in der Kombination mit Sulfonylharnstoff dar.

Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (zVT) hat am 15. Februar 2012 unter der Beratungsanforderung/Vorgangsnummer 2011-B-041 für Canagliflozin als Monosubstanz stattgefunden (G-BA, 2012). Darin wurde als zVT für

„Canagliflozin + Sulfonylharnstoff + Metformin“ Metformin in Kombination mit Humaninsulin benannt. Diesem Vorschlag wird auch analog für die Canagliflozin/Metformin FDC gefolgt. Es wurden jedoch auch Studien, welche Insulinanaloge in Kombination mit Metformin untersuchten, eingeschlossen. Dies beruhte auf dem Beschluss im Zuge der 3. AMG-Novelle, wonach die Wirtschaftlichkeit der zVT nur für die Bestimmung des Erstattungsbetrages, nicht aber für die Ermittlung des Zusatznutzens von Bedeutung sein soll (Deutscher Bundestag, 2013).

Endpunkte

Im vorliegenden Dossier sollen Endpunkte betrachtet werden, die Rückschlüsse auf den metabolischen Zustand, das Vorliegen bzw. den Schweregrad von Folgeerkrankungen, Nebenwirkungen, UE, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zulassen. Es handelt sich hierbei um die folgenden Endpunkte: Mortalität, Morbidität (Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, UE, sowie Folge- und Begleiterkrankungen [inkl. mikro- und makrovaskuläre Komplikationen]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die relevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.2 ausführlich beschrieben und werden im Rahmen des Dossiers vergleichend für die zu untersuchende Intervention und die zVT dargestellt.

Da bei den mikro- und makrovaskulären Komplikationen nach 26 bzw. 104 Wochen kein therapeutischer Effekt zu erwarten ist, wird auf die Darstellung der Ergebnisse hierzu verzichtet, abgesehen von dem Endpunkt Akutes Nierenversagen.

Neben den oben genannten Endpunkten wird die langfristige Blutzuckerkontrolle, gemessen am HbA_{1c}, dargestellt. Mit Hilfe des HbA_{1c}-Wertes können patientenrelevante Endpunkte, insbesondere Hypoglykämien, sinnvoll interpretiert werden.

Des Weiteren wird die Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks als Surrogatendpunkt für mikro- und makrovaskuläre Folge- und Begleiterkrankungen in diesem Dossier mit berücksichtigt (Abschnitt 4.5.4).

Studientypen

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Endpunkte sollen bevorzugt Ergebnisse aus RCTs verwendet werden, da diese die zuverlässigsten Ergebnisse liefern und die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen.

Die Darstellung des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet[®]) erfolgt anhand von Studien aus dem Entwicklungsprogramm von Canagliflozin (Invokana[®]). Die Bioäquivalenz des Kombinationspräparates (Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg) und der freien Kombination von Canagliflozin und Metformin wurde in Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden im Rahmen der Zulassung der Canagliflozin/Metformin FDC nachgewiesen (EMA, 2014).

Die mit der freien Kombination durchgeführten Studien können für den Nachweis des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC verwendet werden. Auch wurde die

Bioäquivalenz der zweimal täglichen Einnahme des Kombinationspräparates und der einmal täglichen Einnahme der Einzelsubstanz nachgewiesen.

Fragestellung

Ist für die Canagliflozin/Metformin FDC in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), gegenüber der zVT Metformin in Kombination mit Humaninsulin ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V nachweisbar?

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.

Um Studien zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellungen aus Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Für das Anwendungsgebiet B, umfasst die Zielpopulation Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen eine Kombinationstherapie mit der maximal tolerierten Dosis von Metformin und einem Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führt. Die betrachtete Population umfasst Patienten mit einer $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer $CrCl \geq 60 \text{ ml/min}$, da Canagliflozin/Metformin FDC bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder $CrCl < 60 \text{ ml/min}$) nicht angewendet werden darf. Dies ist auf den Wirkstoff Metformin zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4

und 5.2 der (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014)).

Intervention

Die Canagliflozin/Metformin FDC liegt in vier verschiedenen Darreichungsformen vor:

- Canagliflozin 50 mg / Metformin 850 mg
- Canagliflozin 50 mg / Metformin 1000 mg
- Canagliflozin 150 mg / Metformin 850 mg
- Canagliflozin 150 mg / Metformin 1000 mg

Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat), entsprechend 50 mg bzw. 150 mg Canagliflozin.

Für Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, ist die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin/Metformin FDC eine Canagliflozin Dosis von 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt. Bei Patienten, die eine Dosis Canagliflozin/Metformin FDC mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Canagliflozin/Metformin FDC mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden. Canagliflozin/Metformin FDC wird zweimal täglich jeweils zu einer Mahlzeit eingenommen, um gastrointestinale Nebenwirkungen durch Metformin zu verringern (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Eine Dosiserhöhung sollte bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder bei Patienten, bei denen die initiale Canagliflozin-induzierte Diurese ein Risiko darstellt, mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen. (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten auf die Fixkombination umgestellt werden, sollte die Anfangsdosis Canagliflozin/Metformin FDC der bereits eingenommenen Gesamttagesdosis von Canagliflozin und Metformin oder der therapeutisch geeigneten Dosis Metformin, die dieser am nächsten kommt, entsprechen (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens für Vokanamet[®] wurde in der englischen Fachinformation, die die Grundlage für die deutsche Fachinformation darstellt, der folgende Hinweis im Abschnitt 4.2 Dosierung aufgenommen:

The dose of glucose lowering therapy with Vokanamet® should be individualised on the basis of the patient's current regimen, effectiveness, and tolerability, while not exceeding the maximum recommended daily dose of 300 mg of canagliflozin and 2000 mg of metformin orally.

Dieser Textabschnitt mit seiner Angabe zu einer Höchstdosis für die Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin könnte potentiell dahingehend interpretiert werden, dass bei einer Therapie mit Vokanamet® eine Tagesgesamtdosis von 2000 mg Metformin nicht überschritten werden sollte. In Deutschland ist Metformin jedoch in einer täglichen Höchstdosis bis 3000 mg zugelassen (z. B. (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar, 2011)).

Janssen-Cilag möchte daher klarstellen, dass die Angabe von 2000 mg Metformin sich allein auf das kombinierte Fertigarzneimittel Vokanamet® mit seiner fixen Wirkstoffzusammensetzung bezieht, welches gemäß Zulassung zweimal täglich eingenommen werden darf. Die Höchstdosis von Canagliflozin und Metformin ergibt sich damit aus der zweimal täglichen Einnahme von Vokanamet® 150/1000 mg Filmtabletten, entsprechend 300 mg Canagliflozin bzw. 2000 mg Metformin pro Tag. Dieser Wortlaut wurde im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens in die Fachinformation aufgenommen, um eine Überdosierung, das heißt, eine Dosierung des Wirkstoffes Canagliflozin über 300 mg pro Tag hinaus zu vermeiden.

Hieraus folgt keine Beschränkung der Gesamt-Metformindosis auf 2000 mg pro Tag. Zur Aufhebung bzw. Klarstellung des potentiell interpretierbaren Wortlauts zur Metformin-Dosisbeschränkung in der Fachinformation von Vokanamet® wurde am 6. August 2014 bei der EMA eine Typ-II-Variation mit einem eindeutigen Wortlaut eingereicht.

Canagliflozin/Metformin FDC kann allein oder als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet B stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der oralen Dreifachtherapie mit Canagliflozin/Metformin FDC in der Kombination mit Sulfonylharnstoff dar.

Vergleichstherapie

Der G-BA bestimmte die Therapie mit Metformin in Kombination mit Humaninsulin als zVT (G-BA, 2012). Es wurden außerdem auch Studien, welche Insulinanaloga in Kombination mit Metformin untersuchten, eingeschlossen. Dies beruhte auf dem Beschluss im Zuge der 3. AMG-Novelle, wonach die Wirtschaftlichkeit der zVT nur für die Bestimmung des Erstattungsbetrages, nicht aber für die Ermittlung des Zusatznutzens von Bedeutung sein soll (Deutscher Bundestag, 2013).

Endpunkte

Mortalität:

Im vorliegenden Dossier soll die Gesamtmortalität dargestellt und ausgewertet werden.

Morbidität:

Hypoglykämien:

Der Endpunkt Hypoglykämien ist in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus ein etablierter, patientenrelevanter Endpunkt (IQWiG, 2009), welcher entsprechend dargestellt und ausgewertet werden soll. Im vorliegenden Dossier werden die dokumentierten und symptomatischen Hypoglykämien sowie die schweren Hypoglykämien betrachtet. Weiterhin werden die Gesamtrate der Hypoglykämien, sowie das Ausbleiben von Hypoglykämien in Abhängigkeit von Blutzuckerparametern und eine gemeinsame Betrachtung von Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien dargestellt.

HbA_{1c}:

Die Therapieempfehlungen und -schemata der aktuellen Leitlinien basieren auf der Senkung der Glucosekonzentration im Blut, die integriert über den HbA_{1c} gemessen wird und das primäre Ziel der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus darstellt (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014). Die Messung des HbA_{1c} als Standard zur Verlaufskontrolle hat sich etabliert. Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, gemessen am HbA_{1c}, war dementsprechend auch der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien für den Wirkstoff Canagliflozin unter anderem in der Kombination mit Metformin. Die Angaben zur HbA_{1c}-Senkung sollen zur Interpretation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere der Hypoglykämien, herangezogen werden.

Gewichtsveränderung:

Übergewicht trägt entscheidend zur Entwicklung des Typ-2-Diabetes-mellitus bei (AkdÄ, 2009). Eine Gewichtsreduzierung wird deshalb für Typ-2-Diabetiker explizit in den Leitlinien empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014). Einige Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe und Insulin, bewirken jedoch eine Gewichtszunahme, was neben den mit Übergewicht und Adipositas einhergehenden zunehmenden vaskulären Risiken psychologisch über eine mögliche Demotivation zu mangelnder Therapietreue und Unzufriedenheit bei den Patienten führen kann. Eine therapeutische Gewichtsabnahme hingegen könnte die Patienten motivieren (Pi-Sunyer, 2009) und zu einem verbesserten Gesundheitszustand sowie zur Abnahme der Insulinresistenz beitragen. Deshalb wird im vorliegenden Dossier die Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Zum einen soll die Gewichtsveränderung der gesamten Zielpopulation, zum anderen soll der Patientenanteil mit einem Gewichtsverlust von mindestens 5% bzw. 10%, dargestellt werden.

Blutdrucksenkung:

Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks: Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck assoziiert (Chen et al., 2011). Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender prognostischer Faktor für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und

Mortalität und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse und erhöhtem Blutdruck (Mancia, 2007). Auch in Bezug auf mikrovaskuläre Ereignisse besteht eine direkte Korrelation zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten mikrovaskulärer Folgeerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie und der Retinopathie (Klein et al., 1989; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998; Adler et al., 2000). Das ohnehin schon durch den Typ-2-Diabetes-mellitus sowie möglicherweise Übergewicht und fettreiche Ernährung bei vielen Typ-2-Diabetikern erhöhte kardiovaskuläre Risiko wird durch hohen Blutdruck noch weiter verstärkt (Orchard, 1998; Adler et al., 2000; Mancia, 2007). Eine Senkung des Blutdrucks wird daher auch in den Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) empfohlen (empfohlene NVL Zielwerte: systolisch ≤ 140 mmHg, diastolisch 80 mmHg (BÄK et al., 2014)). Die durch die Wirkweise von Canagliflozin bedingte moderate Blutdrucksenkung von Canagliflozin/Metformin FDC soll deshalb als Surrogatendpunkt für mikro- und makrovaskuläre Folge- und Begleiterkrankungen in diesem Dossier mit berücksichtigt werden (Abschnitt 4.5.4).

Unerwünschte Ereignisse (UE):

In diesem Dossier sollen die Gesamtrate der UE, die schwerwiegenden UE, die Studienabbrüche aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (Genitalmykosen und Harnwegsinfektionen, in Zusammenhang mit reduziertem intravaskulärem Volumen stehende UE und osmotische Diurese), sowie akutes Nierenversagen und Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte betrachtet werden.

Diese Endpunkte sind in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus als patientenrelevant etabliert und werden entsprechend im Dossier dargestellt und ausgewertet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Im vorliegenden Dossier sollen die Fragebögen SF-36, EQ-5D und IWQoL-Lite zur Interpretation der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden. Der Endpunkt ist in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus ein etablierter, patientenrelevanter Endpunkt, welcher entsprechend im Dossier dargestellt wird.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden nur Studien eingeschlossen, die mindestens einen dieser patientenrelevanten Endpunkte berichten.

Studientyp

Zur Nutzenbewertung werden nur RCTs herangezogen, da RCTs, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die Endpunkte können im Rahmen von RCTs beurteilt werden.

Studiendauer

Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen der Blutzucker mit einer Kombinationstherapie aus Metformin plus Sulfonylharnstoff, zusätzlich zu Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert werden kann*	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungsnaive Patienten
Intervention	Behandlung mit Canagliflozin (100 mg oder 300 mg täglich) / Metformin als FDC oder Canagliflozin in freier Kombination mit Metformin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff	
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Humaninsulin [#]	Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA _{1c} -Wert nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

[#]Die Wirtschaftlichkeit der zVT ist nach der 3. AMG-Novelle nur für die Bestimmung des Erstattungsbetrages, nicht jedoch für die Ermittlung des Zusatznutzens, relevant (Deutscher Bundestag, 2013). Aus diesem Grund wurde nicht nur eine Behandlung mit Humaninsulin, sondern auch eine Behandlung mit Insulinanaloga, jeweils in Kombination mit Metformin, als relevant erachtet.

*Es werden nur Patienten mit HbA_{1c} ≥7,0% eingeschlossen.

FDC: Fixed Dose Combination / Fixkombination, HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

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.

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche für den Wirkstoff Canagliflozin, welches als Canagliflozin/Metformin FDC oder als freie Kombination aus Canagliflozin mit Metformin verabreicht wird, durchgeführt und im Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Literaturrecherche zur Durchführung eines Vergleiches mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Gegenüberstellung der Canagliflozin/Metformin FDC+Sulfonylharnstoff mit der zVT Metformin+Humaninsulin im Anwendungsgebiet B liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist aber für die Kombinationstherapie der Canagliflozin/Metformin FDC mit einem Sulfonylharnstoff anhand eines indirekten Vergleiches möglich. Ein geeigneter Brückenkompator für diesen Vergleich wäre Metformin in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff. Daher wurde eine Literaturrecherche mit dem Ziel durchgeführt, RCTs zu identifizieren, die die zVT mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff vergleichen.

Beschreibung der Suchen

Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Bei allen Recherchen wurden nur Humanstudien berücksichtigt. Eine Einschränkung auf RCTs wurde mithilfe validierter Filter vorgenommen. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter Studien mit der Canagliflozin/Metformin FDC oder der freien Kombination aus Canagliflozin mit Metformin jeweils in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien in diesem Anwendungsgebiet durchgeführt.

Studienregistersuche zur Durchführung eines Vergleiches mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Gegenüberstellung der Canagliflozin/Metformin FDC+Sulfonylharnstoff mit der zVT Metformin+Humaninsulin im Anwendungsgebiet B liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist aber für die Kombinationstherapie der Canagliflozin/Metformin FDC mit einem Sulfonylharnstoff anhand eines indirekten Vergleiches möglich. Ein geeigneter Brückenkompator für diesen Vergleich wäre

Metformin in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff. Daher wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit der zVT Metformin in Kombinationstherapie mit Humaninsulin durchgeführt.

Beschreibung der Suchen

Es wurde in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>), sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO): <http://apps.who.int/trialsearch/>) nach den entsprechenden Vorgaben der Portale gesucht. Die detaillierten Suchstrategien sowie deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die über die Studienregistersuche und die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Studien unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden nach Titel und Abstract von zwei unabhängigen Personen selektiert. Eventuelle Unstimmigkeiten wurden durch Diskussion geklärt. Die passenden Studien, die noch nicht in den bereits bekannten Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten waren, wurden dem Studienpool hinzugefügt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnissteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat- (ITT) Prinzips
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der Einzelstudie wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß den o. g. Vorgaben wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung beeinflusste vielmehr die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotentials für die Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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-Statements³ 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 für die Nutzenbewertung von Canagliflozin/Metformin FDC herangezogenen RCTs stammen aus dem Entwicklungsprogramm von Canagliflozin (Invokana[®]) und untersuchen die freie Kombination von Canagliflozin mit Metformin. Die Bioäquivalenz des Kombinationspräparates (Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg) und der freien Kombination wurde in Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden im Rahmen der Zulassung der Canagliflozin/Metformin FDC nachgewiesen. Die mit der freien Kombination durchgeführten Studien können für den Nachweis des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC verwendet werden (EMA, 2014).

Die für die Nutzenbewertung der Canagliflozin/Metformin FDC herangezogenen RCTs werden im Abschnitt 4.3.1.2 sowie im Anhang 4-E anhand von Design-Charakteristika beschrieben. Die Beschreibung erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

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.

Im Anwendungsgebiet B liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Ein indirekter Vergleich hätte jedoch anhand der beiden placebokontrollierten Studien DIA3002 und DIA3010 durchgeführt werden können. Eine Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff anhand der placebokontrollierten Studien DIA3002 und DIA3010 konnten keine relevanten Studien zur zVT Metformin+Humaninsulin im Vergleich zu einer Behandlung mit dem benötigten Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff identifizieren. Aus diesem Grund wird hier auf eine Beschreibung der Methodik zur Gegenüberstellung der einzelnen Endpunkte verzichtet.

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 Effekten⁴ 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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ 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.

Im Anwendungsgebiet B liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Ein indirekter Vergleich hätte jedoch anhand der beiden placebokontrollierten Studien DIA3002 und DIA3010 durchgeführt werden können. Eine Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff anhand der placebokontrollierten Studien DIA3002 und DIA3010 konnte keine relevanten Studien zur zVT Metformin+Humaninsulin im Vergleich zu einer Behandlung mit dem benötigten Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff identifizieren. Aus diesem Grund wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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.

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.

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

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

Im Anwendungsgebiet B liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Ein indirekter Vergleich hätte jedoch anhand der beiden placebokontrollierten Studien DIA3002 und DIA3010 durchgeführt werden können. Eine Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff anhand der placebokontrollierten Studien DIA3002 und DIA3010 konnte keine relevanten Studien zur zVT Metformin+Humaninsulin im Vergleich zu einer Behandlung mit dem benötigten Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff identifizieren. Aus diesem Grund wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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.

Im Anwendungsgebiet B liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Ein indirekter Vergleich hätte jedoch anhand der beiden placebokontrollierten Studien DIA3002 und DIA3010 durchgeführt werden können. Eine Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff anhand der placebokontrollierten Studien DIA3002 und DIA3010 konnte keine relevanten Studien zur zVT Metformin+Humaninsulin im Vergleich zu einer Behandlung mit dem benötigten Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff identifizieren. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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 möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des

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.

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 of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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 untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Anwendungsgebiet B liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Ein indirekter Vergleich hätte jedoch anhand der beiden placebokontrollierten Studien DIA3002 und DIA3010 durchgeführt werden können. Eine Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff anhand der placebokontrollierten Studien DIA3002 und DIA3010 konnte keine relevanten Studien zur zVT Metformin+Humaninsulin im Vergleich zu einer Behandlung mit dem benötigten Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff identifizieren. Aus diesem Grund wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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.

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 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
DIA1045	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Metformin+Canagliflozin 300 mg Metformin+Canagliflozin 300 mg/Canagliflozin 150 mg Metformin+Canagliflozin 300 mg/Placebo Metformin+Placebo (jeweils ±andere OAD)
DIA3002	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin+Sulfonylharnstoff +Canagliflozin 100 mg Metformin+Sulfonylharnstoff +Canagliflozin 300 mg Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo
DIA3004	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Canagliflozin 100 mg +Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg +Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3004 Verlängerungsphase	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Canagliflozin 100 mg +Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg +Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3008	ja	ja	laufend	4 Jahre	Canagliflozin 100 mg +Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg +Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3010	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Canagliflozin 100 mg +Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg +Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3014	nein	ja	abgeschlossen	18 Wochen	Metformin+Sulfonylharnstoff +Canagliflozin 100 mg Metformin+Sulfonylharnstoff +Canagliflozin 300 mg Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo
DIA3015	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin+Sulfonylharnstoff +Canagliflozin 300 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					Metformin+Sulfonylharnstoff +Sitagliptin 100 mg
TA-7284-06	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 200 mg
TA-7284-07	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen	Canagliflozin 100 mg Canagliflozin 200 mg
CR012451	nein	ja	abgeschlossen	16 Tage	Canagliflozin 30 mg +Vorbehandlung, Canagliflozin 100 mg +Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg +Vorbehandlung, Canagliflozin 600 mg +Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA4002	nein	ja	laufend	13 Wochen	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung
DIA4003 CANVAS-R	nein	ja	laufend	156 Wochen	Canagliflozin 100 mg (Dosiserhöhung auf 300 mg nach Woche 13 möglich) +Vorbehandlung Placebo +Vorbehandlung
DNE3001 CREDENCE	nein	ja	laufend	Bis zu 66 Monate	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung

OAD: Orale Antidiabetika

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle Tabelle 4-3 ist auf dem Stand vom 19.05.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DIA1045	Studiendauer zu kurz
DIA3004	Falsche Patientenpopulation. Die Patienten waren moderat niereninsuffizient (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73m ² , zu Woche 2). Canagliflozin ist für Patienten mit einer geschätzten eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min zugelassen. Die Patienten der Studie DIA3004 entsprechen somit nicht der Zielpopulation.
DIA3004 Verlängerungsphase	Falsche Patientenpopulation. Die Patienten waren moderat niereninsuffizient (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73m ² , zu Woche 2). Canagliflozin ist für Patienten mit einer geschätzten eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min zugelassen. Die Patienten der Studie DIA3004 entsprechen somit nicht der Zielpopulation.
DIA3008	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar. Es liegt kein Studienbericht vor, dessen Beobachtungszeitraum mindestens 24 Wochen einschließt. Es liegt ein Studienbericht nach 18 Wochen vor, der jedoch zur Nutzenbewertung aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer nicht herangezogen werden kann.
DIA3014	Studiendauer zu kurz
DIA3015	Falsche Vergleichstherapie (kein Vergleich mit einem geeigneten Brückenkomparator möglich)
TA-7284-06	Falsche Vergleichstherapie (kein Vergleich mit einem geeigneten Brückenkomparator möglich)
TA-7284-07	Studiendauer zu kurz
CR012451	Studiendauer zu kurz
DIA4002	Studiendauer zu kurz
DIA4003 CANVAS-R	Keine Ergebnisse verfügbar
DNE3001 CREDENCE	Keine Ergebnisse verfügbar

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CrCl: Kreatininclearance

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.

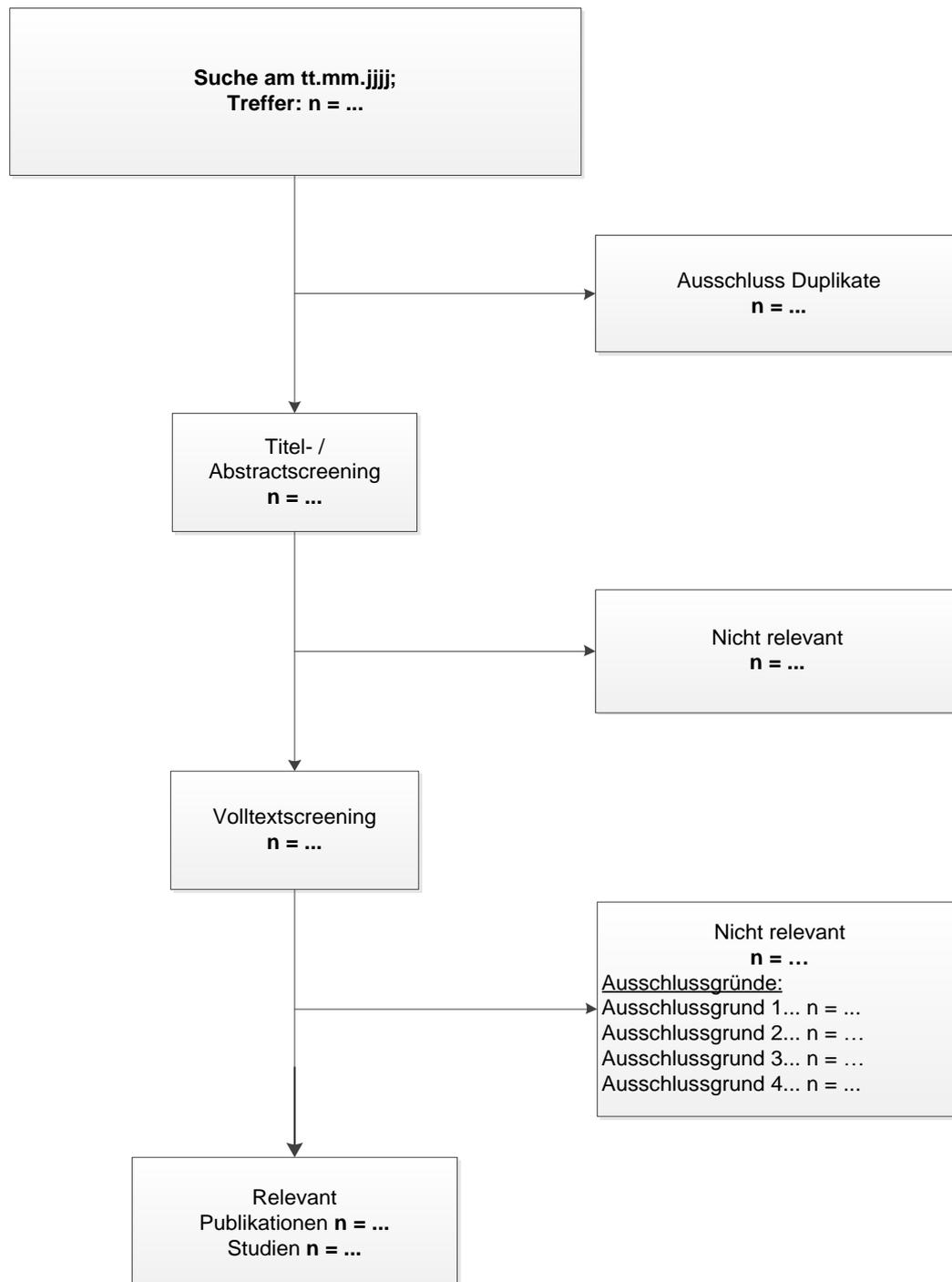


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 16.05.2014 durchgeführte systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit Canagliflozin ergab insgesamt 384 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=67) wurden die verbleibenden 317 Artikel nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander beurteilt. Basierend auf den

Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 314 Publikationen begründet ausgeschlossen. Die verbleibenden drei Publikationen erfüllten die Einschlusskriterien. Die bibliografische Literaturrecherche ergab somit drei relevante Publikationen (Bode et al., 2013; Vercryse et al., 2013; Wilding et al., 2013).

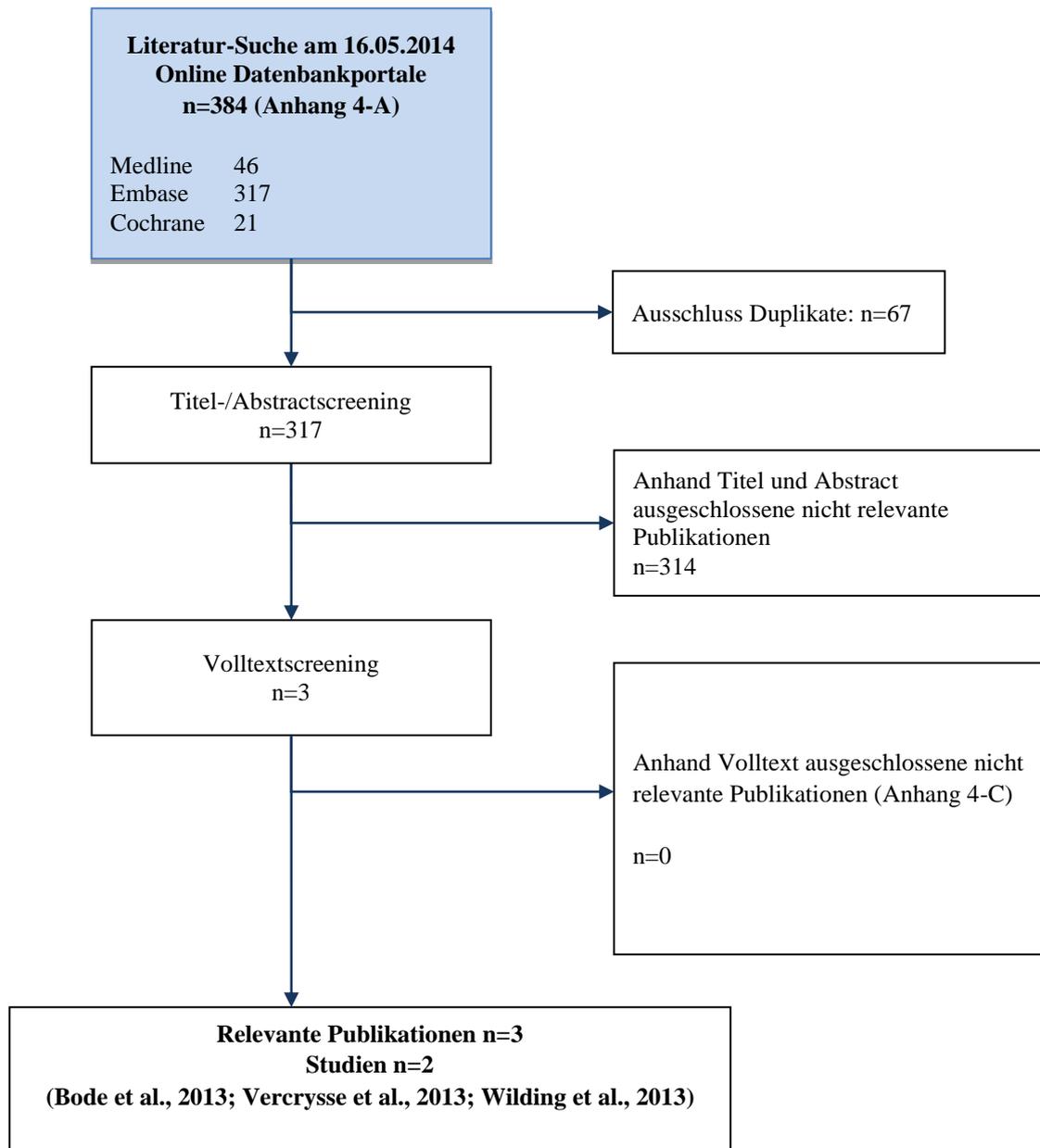


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DIA3002	<p>clinicaltrials.gov [NCT01106625] (ClinicalTrials.gov, 2013a)</p> <p>WHO ICTRP [EUCTR2009-016366-88-BE] (ICTRP, 2014c)</p> <p>WHO ICTRP [NCT01106625] (ICTRP, 2014a)</p> <p>EU CTR [2009-016366-88] (EU CTR, 2014b)</p> <p>PharmNet.Bund [2009-016366-88] (PharmNet.Bund, 2014)</p>	ja	ja (Vercryse et al., 2013; Wilding et al., 2013)	abgeschlossen
DIA3010	<p>clinicaltrials.gov [NCT01106651] (ClinicalTrials.gov, 2013b)</p> <p>WHO ICTRP [NCT01106651] (ICTRP, 2012)</p> <p>WHO ICTRP [EUCTR2010-018411-15-FR] (ICTRP, 2014b)</p> <p>EU CTR [2010-018411-15] (EU CTR, 2014a)</p>	ja	ja (Bode et al., 2013)	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

WHO: World Health Organization, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, CTR: Clinical Trials Registry

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Tabelle 4-5 ist auf dem Stand vom 19.05.2014.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
DIA3002	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2013c)	ja (ClinicalTrials.gov, 2013a; EU CTR, 2014b; ICTRP, 2014c; ICTRP, 2014a; PharmNet.Bund, 2014)	ja (Vercryse et al., 2013; Wilding et al., 2013)
DIA3010	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2012b)	ja (ICTRP, 2012; ClinicalTrials.gov, 2013b; EU CTR, 2014a; ICTRP, 2014b)	ja (Bode et al., 2013)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
-						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

CTR: Clinical Trials Registry, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

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 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DIA3002	52-wöchig, randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase-III	T2DM, ≥18 und ≤80 Jahre, Behandlung mit Metformin +Sulfonylharnstoff, HbA _{1c} ≥7,0% und ≤10,5% (bei niedriger Ausgangsdosierung ≥7,5% bei Screening und ≥7,0% und ≤10,5% zu Woche 2)	Canagliflozin 100 mg: n=157, im Anwendungsgebiet n=67 Canagliflozin 300 mg: n=156, im Anwendungsgebiet n=78 Placebo: n=156, im Anwendungsgebiet n=56	Run-in: 2 Wochen, Placebo, einfach verblindet Behandlung: 26 Wochen Verlängerung: 26 Wochen Bei Patienten mit niedriger Ausgangsdosierung von Metformin und Sulfonylharnstoff: 4 Wochen Auftitrierung von Metformin und Sulfonylharnstoff und 8 Wochen mit stabiler Dosierung vor dem 2-wöchigen Run-in Phase	85 Zentren in Nordamerika (USA, Mexiko), Europa (Frankreich, UK, Belgien, Ungarn, Spanien), sowie Guatemala, Australien, Russland und Israel 07.04.2010 – 07.10.2011	<u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} Änderung Canagliflozin gegen Placebo nach 26 Wochen • Sicherheit und Tolerabilität von Canagliflozin <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchternplasma- glucose • Anzahl Patienten mit HbA_{1c} <7,0% oder <6,5% • Gewicht • Nüchternplasmali- pide • Zeit bis Gabe der Notfallmedika- tion (nur falls zutreffend) • beta-Zell Funktion im nüchternen Zustand Bei Patienten mit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						frequently-sampled mixed-meal tolerance test (FS-MMTT, ~25% der Patienten): <ul style="list-style-type: none"> • Post-prandiale Glucose- konzentrationen • Insulinsekretion
DIA3010	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase-III, placebokontrolliert	ältere Erwachsene (≥55 und ≤80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes- mellitus, deren Blutzucker durch die bisherige Behandlung nicht ausreichend kontrolliert ist	Canagliflozin 100 mg +Antidiabetika (n=241, im Anwendungsgebiet n=10) Canagliflozin 300 mg +Antidiabetika (n=236, im Anwendungsgebiet, n=10) Placebo+Antidiabeti- ka (n=239, im Anwendungsgebiet n=13)	Run-in: 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen Erweiterungsphase: 78 Wochen	90 Zentren in Nordamerika (USA, Kanada), Europa (Frankreich, UK, Polen, Rumänien, Spanien, Schweiz, Griechenland, Schweden) Mittel- und Südamerika (Kolumbien), sowie Australien, Neu Seeland Indien, Süd Afrika, Hong Kong und der Ukraine. 12.04.2010 – 18.11.2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu Woche 26 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Gewichts von Ausgangswert zu Woche 26 • Anteil der Teilnehmer, die einen HbA_{1c} <7% bzw. <6,5% erreichen • Anteil der Teilnehmer, die Notfallmedikatio- n erhalten • Beurteilung des

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Effekts von Canagliflozin auf die Knochenmineral- dichte

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus, HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
DIA3002	Canagliflozin (100 mg einmal täglich, 300 mg einmal täglich) +Metformin+Sulfonylharnstoff	Placebo +Metformin+Sulfonylharnstoff	Falls die vordefinierte minimal Dosis für Metformin und Sulfonylharnstoff unterschritten wurde, wurde eine 4-wöchige Aufklärungs- und eine 8- wöchige Beobachtungsphase mit stabiler Metformin- und Sulfonylharnstoff-Dosis der Run-in Phase vorangestellt Während der Behandlungsphase konnte den Patienten bei schlechter Blutzuckerkontrolle im Notfall Insulin verabreicht werden (Notfallmedikation). Nach Ermessen des behandelnden Arztes konnte Sulfonylharnstoff in diesem Fall abgesetzt werden.
DIA3010	Canagliflozin (100 mg einmal täglich, 300 mg einmal täglich) +Metformin+Sulfonylharnstoff	Placebo +Metformin+Sulfonylharnstoff	Unveränderte Diabetes- Therapie für mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn Notfallmedikation konnte im Falle unzureichender glykämischer Kontrolle gegeben werden

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
DIA3002					
Canagliflozin 100 mg	157	57,3 (10,47)	81/76 (51,6/48,4)	33,3 (6,31)	93,8 (22,58)
Canagliflozin 300 mg	156	56,0 (8,95)	69/87 (44,2/55,8)	33,2 (6,31)	93,5 (21,97)
Placebo	156	56,7 (8,36)	80/76(51,3/48,7)	32,6 (6,84)	91,2 (22,55)

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
DIA3002 im Anwendungsgebiet (Zielpopulation)*					
Canagliflozin 100 mg	67	56,0 (10,0)	34/33 (51/49)	33,3 (6,8)	93,1 (23,2)
Canagliflozin 300 mg	78	55,2 (9,2)	35/43 (45/55)	32,3 (5,6)	90,1 (21,0)
Placebo	56	58,0 (6,9)	27/29 (48/52)	32,2 (7,8)	89,9 (26,0)
DIA3010					
Canagliflozin 100 mg	241	64,3 (6,46)	117/124 (49/51)	31,4 (4,41)	88,4 (15,57)
Canagliflozin 300 mg	236	63,4 (5,99)	107/129 (45/55)	31,5 (4,56)	88,8 (17,09)
Placebo	237	63,2 (6,21)	94/143 (40/60)	31,8 (4,76)	91,1 (17,52)
DIA3010 im Anwendungsgebiet (Zielpopulation)*					
Canagliflozin 100 mg	10	61,4 (5,8)	5/5 (50/50)	30,9 (2,8)	86,8 (15,9)
Canagliflozin 300 mg	10	63,6 (7,4)	6/4 (60/40)	31,9 (4,8)	92,6 (21,0)
Placebo	13	60,9 (4,1)	6/7 (46/54)	32,7 (4,7)	94,7 (16,5)

* Stratum Add-on Metformin+Sulfonylharnstoff unter Berücksichtigung der Zielpopulation

SD: Standardabweichung (Standard Deviation), BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Ausgangs-HbA_{1c} (%) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
DIA3002				
Canagliflozin 100 mg	157	9,0 (5,68)	8,1 (0,93)	28 (17,8)
Canagliflozin 300 mg	156	9,4 (6,37)	8,1 (0,93)	27 (17,3)
Placebo	156	10,3 (6,67)	8,1 (0,90)	33 (21,2)
DIA3002 im Anwendungsgebiet (Zielpopulation)*				
Canagliflozin 100 mg	67	8,8 (5,8)	8,1 (1,0)	35 (52,2)
Canagliflozin 300 mg	78	9,7 (6,9)	8,1 (1,0)	37 (47,4)
Placebo	56	9,6 (6,4)	8,0 (0,7)	46 (82,1)
DIA3010				
Canagliflozin 100 mg	241	12,3 (7,81)	7,8 (0,77)	15 (6,2)
Canagliflozin 300 mg	236	11,3 (7,16)	7,7 (0,78)	27 (11,4)
Placebo	237	11,4 (7,34)	7,8 (0,78)	40 (16,7)

Studie Gruppe	N	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Ausgangs-HbA _{1c} (%) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
DIA3010 im Anwendungsgebiet (Zielpopulation)*				
Canagliflozin 100 mg	10	9,5 (4,1)	7,8 (10)	1 (10,0)
Canagliflozin 300 mg	10	9,3 (5,7)	8,2 (1,0)	3 (30,0)
Placebo	13	10,9 (5,5)	7,8 (0,8)	4 (31,0)

* Stratum Add-on Metformin+Sulfonylharnstoff unter Berücksichtigung der Zielpopulation
SD: Standardabweichung (Standard Deviation), HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin

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.

Die Darstellung des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet[®]) erfolgt anhand von Studien aus dem Entwicklungsprogramm von Canagliflozin (Invokana[®]). Die Bioäquivalenz des Kombinationspräparates (Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg) und der freien Kombination von Canagliflozin und Metformin wurde in Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden im Rahmen der Zulassung von Canagliflozin/Metformin FDC nachgewiesen (EMA, 2014).

Die mit der freien Kombination durchgeführten Studien können für den Nachweis des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC verwendet werden. Auch wurde die Bioäquivalenz der zweimal täglichen Einnahme des Kombinationspräparates und der einmal täglichen Einnahme der Einzelsubstanz nachgewiesen.

DIA3002: Bei der Studie DIA3002 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Placebo, jeweils in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff.

Es wurden erwachsene Frauen und Männer (18-80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert war.

Die Studie hatte eine zweiwöchige einfachblinde Run-in Phase mit Placebo, an die sich eine doppelblinde Behandlungsphase anschloss. Die Behandlungsphase betrug 26 Wochen mit einer anschließenden Verlängerungsphase von weiteren 26 Wochen.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren für die Studienpopulation in allen drei Behandlungsarmen ähnlich. Bei den mittleren Werten für Gewicht (91,2-93,8 kg), Alter (56,0-57,3 Jahre), BMI (32,6-33,3 kg/m²), HbA_{1c} (8,1%) und

Diabetesdauer (9,0-10,3 Jahre) gab es keine bedeutsamen Unterschiede. Die Geschlechterverteilung (zwischen 44,2 und 51,6% weiblich) und die Anzahl der Studienabbrecher (17,3-21,2%) war ebenfalls in allen Behandlungsarmen ausgeglichen. Die demografischen Charakteristika der Zielpopulation waren ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen sehr ähnlich und unterschieden sich kaum von den Charakteristika der Studienpopulation. Einzig die Anzahl der Studienabbrecher in der Zielpopulation (100 mg Canagliflozin: 52%; 300 mg Canagliflozin: 47,4%, Placebo: 82,1%) war höher als in der Studienpopulation und heterogen zwischen den Behandlungsarmen, wobei die Placebo Gruppe die höchste Anzahl an Studienabbrechern aufwies.

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 469 Patienten. Die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie in die Studienarme 100 mg Canagliflozin einmal täglich (157 Patienten, davon entsprachen 67 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B), 300 mg Canagliflozin einmal täglich (156 Patienten, davon entsprachen 78 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) und Placebo (156 Patienten, davon entsprachen 56 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) randomisiert. Die Untersuchungen wurden vom 07.04.2010 bis zum 08.09.2011 primär in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Unter Berücksichtigung des Studiendesigns ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie DIA3002 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

DIA3010: Bei der Studie DIA3010 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Placebo jeweils zusätzlich zu der Vorbehandlung.

Es wurden erwachsene Frauen und Männer mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker durch die bisherige Therapie nicht ausreichend kontrolliert war. In die Studie DIA3010 wurden nur ältere Erwachsene (≥ 55 und ≤ 80 Jahre) eingeschlossen.

Die Studie hatte eine zweiwöchige einfachblinde Run-in Phase mit Placebo, an die sich eine doppelblinde Behandlungsphase anschloss. Die Behandlungsphase betrug 26 Wochen mit einer anschließenden Erweiterungsphase von 78 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu Woche 26.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren in allen drei Behandlungsgruppen für die Studienpopulation ähnlich. Bei den Mittelwerten für Alter (zwischen 63,2 und 64,3 Jahren), BMI (zwischen 31,4 und 31,8 kg/m²), Gewicht (zwischen 88,4 und 91,1 kg), HbA_{1c} (zwischen 7,7 und 7,8%) und Diabetesdauer (zwischen 11,3 und 12,3 Jahren) gab es keine wesentlichen Unterschiede. Auch der Anteil der Frauen war mit 48,5% im 100 mg Canagliflozin-Arm, 45,3% im 300 mg-Canagliflozin-Arm und 39,7% im Placebo-Arm vergleichbar. Der Anteil an Studienabbrechern in der Gruppe Canagliflozin 100 mg lag mit 6,2% deutlich niedriger als in den beiden anderen Gruppen (Canagliflozin 300 mg: 11,4%, Placebo: 16,7%). Einige der demografischen Charakteristika der

Zielpopulation wiesen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. So waren das Gewicht (86,8-94,7 kg), die Anzahl der Studienabbrecher (10-31%) und die mittlere Diabetesdauer (9,5-10,9 Jahre) heterogen verteilt. Diese Heterogenität innerhalb der Zielpopulation ist auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen. Es bestanden allerdings nur geringe Unterschiede im Alter, der Geschlechterverteilung, dem BMI und dem Ausgangs-HbA_{1c}-Wert.

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 714 Patienten. Die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie in die Studienarme 100 mg Canagliflozin einmal täglich (241 Patienten, davon entsprachen zehn Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B), 300 mg Canagliflozin einmal täglich (236 Patienten, davon entsprachen zehn Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) und Placebo (237 Patienten, davon entsprachen 13 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) randomisiert. Die gegenwärtige Diabetes-Therapie unterlag keiner Einschränkung, d. h. dass Patienten ungeachtet der Vorbehandlungen an der Studie DIA3010 teilnehmen konnten. Aus diesem Grund hatte nur ein kleiner Teil der Patienten eine dem Anwendungsgebiet B entsprechende Vorbehandlung (Therapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff) und ist damit zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet. Die Untersuchungen wurden vom 12.04.2010 bis zum 18.11.2011 primär in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Unter Berücksichtigung des Studiendesigns ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie DIA3010 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DIA3002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DIA3010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien DIA3002 und DIA3010 wurde jeweils eine Randomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch den Einsatz eines Interactive Voice Response Systems (IVRS) oder eines Interactive Web Response Systems (IWRS) war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis in DIA3002 und DIA3010 jeweils 1:1:1) gewährleistet. Ab der Randomisierung waren Patienten und Behandler über die gesamte Studiendauer von 52 Wochen (DIA3002) bzw. von 26 Wochen (einschließlich Erweiterungsphase von 78 Wochen, DIA3010) hinweg verblindet. Mittels einer double-dummy Technik wurde die Verblindung aufrechterhalten und konnte im Falle eines medizinischen Notfalls oder Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Studienübergreifend zeigen sich keine Anhaltspunkte für erhöhtes Verzerrungspotenzial.

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.

Für die Canagliflozin/Metformin FDC in einer oralen Dreifachkombination wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen von Canagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff gegenüber Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff als belegt gilt und hier nicht weiter dargestellt wird (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT (Metformin+Humaninsulin) liegen zwei Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel vor (DIA3002 und DIA3010): bei der Studie DIA3002 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Placebo, jeweils in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff. Bei der Studie DIA3010 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Placebo. In beiden Studien wurden die Patienten unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie in die verschiedenen Studienarme randomisiert.

Da es sich sowohl bei DIA3002 als auch bei DIA3010 um placebokontrollierte Studien handelt, kann der Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (Metformin+Humaninsulin) im Anwendungsgebiet B nur durch einen indirekten Vergleich gezeigt werden. Eine Literaturrecherche konnte allerdings keine Studien zur zVT im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff, den für einen indirekten Vergleich anhand der Studien DIA3002 und DIA3010 benötigten Brückenkomparator, identifizieren.

Es liegen keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien zur zVT im Vergleich zu dem benötigten Brückenkomparator (Metformin+Sulfonylharnstoff) vor, daher kann der Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (Metformin+Humaninsulin) nicht bewertet bzw. dargestellt werden.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: 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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
DIA1045	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Metformin+Canagliflozin 300 mg Metformin+Canagliflozin 300 mg/Canagliflozin 150 mg Metformin+Canagliflozin 300 mg/Placebo Metformin+Placebo (jeweils ±andere OAD)
DIA3002	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin+Sulfonylharnstoff +Canagliflozin 100 mg Metformin+Sulfonylharnstoff +Canagliflozin 300 mg Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo
DIA3004	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3004 Verlängerungsphase	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3008	ja	ja	laufend	4 Jahre	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3010	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3014	nein	ja	abgeschlossen	18 Wochen	Metformin+Sulfonylharnstoff+Canagliflozin 100 mg Metformin+Sulfonylharnstoff+Canagliflozin 300 mg Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
DIA3015	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin+Sulfonylharnstoff+ Canagliflozin 300 mg Metformin+Sulfonylharnstoff+ Sitagliptin 100 mg
TA-7284-06	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 200 mg
TA-7284-07	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen	Canagliflozin 100 mg Canagliflozin 200 mg
CR012451	nein	ja	abgeschlossen	16 Tage	Canagliflozin 30 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 600 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA4002	nein	ja	laufend	13 Wochen	Canagliflozin 100 mg+ Vorbehandlung Canagliflozin 300 mg+ Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung
DIA4003 CANVAS-R	nein	ja	laufend	156 Woche n	Canagliflozin 100 mg (Dosiserhöhung auf 300 mg nach Woche 13 möglich)+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung
DNE3001 CREDENCE	nein	ja	laufend	Bis zu 66 Monate	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung

OAD: Orale Antidiabetika

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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 Tabelle 4-16 ist auf dem Stand vom 19.05.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-17 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DIA1045	Studiendauer zu kurz
DIA3004	Falsche Patientenpopulation. Die Patienten waren moderat niereninsuffizient (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73m ² , zu Woche 2). Canagliflozin ist für Patienten mit einer geschätzten eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min zugelassen. Die Patienten der Studie DIA3004 entsprechen somit nicht der Zielpopulation.
DIA3004 Verlängerungsphase	Falsche Patientenpopulation. Die Patienten waren moderat niereninsuffizient (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73m ² , zu Woche 2). Canagliflozin ist für Patienten mit einer geschätzten eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min zugelassen. Die Patienten der Studie DIA3004 entsprechen somit nicht der Zielpopulation.
DIA3008	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar. Es liegt kein Studienbericht vor, dessen Beobachtungszeitraum mindestens 24 Wochen einschließt. Es liegt ein Studienbericht nach 18 Wochen vor, der jedoch zur Nutzenbewertung aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer nicht herangezogen werden kann.
DIA3015	Falsche Vergleichstherapie (kein Vergleich mit einem geeigneten Brückenkomparator möglich)
DIA3014	Studiendauer zu kurz
TA-7284-06	Falsche Vergleichstherapie (kein Vergleich mit einem geeigneten Brückenkomparator möglich)
TA-7284-07	Studiendauer zu kurz
CR012451	Studiendauer zu kurz
DIA4002	Studiendauer zu kurz
DIA4003 CANVAS-R	Keine Ergebnisse verfügbar
DNE3001 CREDENCE	Keine Ergebnisse verfügbar

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CrCl: Kreatininclearance

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.

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

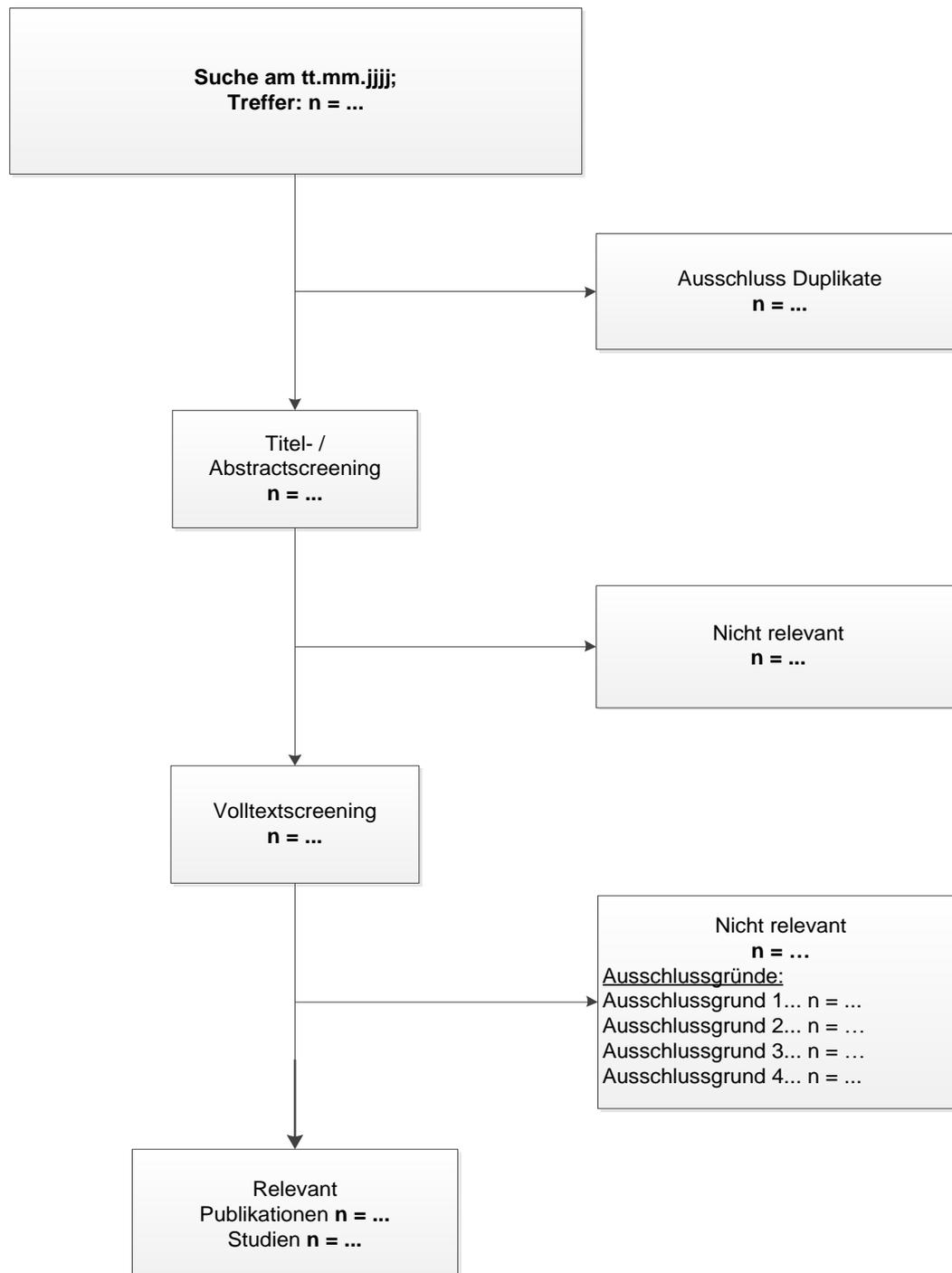


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 15.05.2014 durchgeführte systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit der zVT (Metformin+Humaninsulin) ergab insgesamt 8536 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=2093) wurden die verbleibenden 6443 Artikel nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig

voneinander beurteilt. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 6413 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Für die verbleibenden 30 Publikationen wurde der Volltext hinsichtlich der vorgegebenen Kriterien überprüft. Keine der Publikationen erfüllte die gesetzten Anforderungen. Alle Studien wurden begründet ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-C Tabelle 4-37). Die bibliografische Literaturrecherche konnte keine relevante Studie identifizieren.

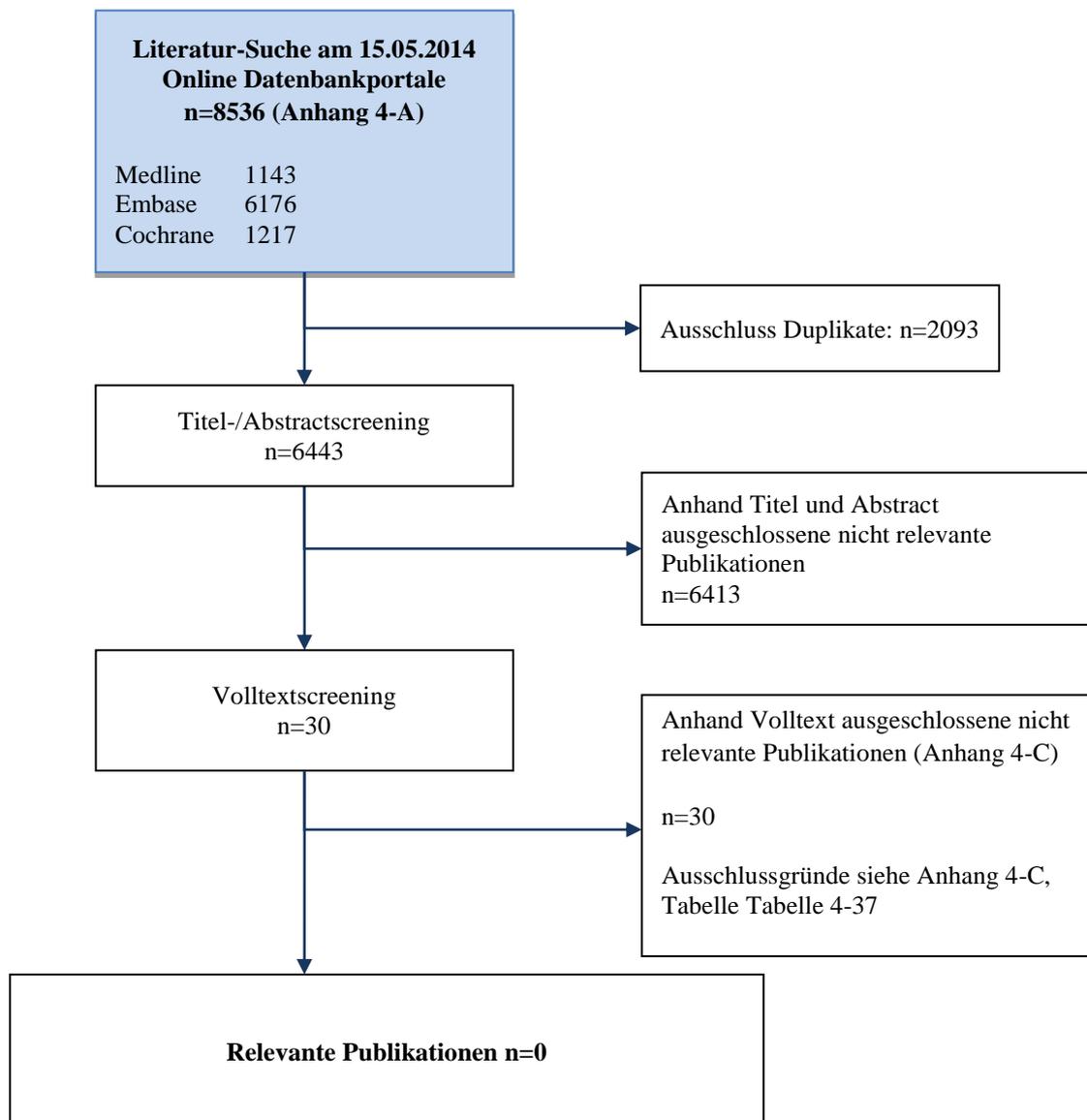


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-3) 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.

Die für indirekte Vergleiche relevanten Studien zum zu bewertenden Arzneimittel sind in Tabelle 4-5 aufgelistet.

Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
-				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-18 ist auf dem Stand vom 16.05.2014.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 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 Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-19: 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, zu bewertendes Arzneimittel						
DIA3002	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2013c)	ja (ClinicalTrials.gov, 2013a; EU CTR, 2014b; ICTRP, 2014c; ICTRP, 2014a; PharmNet.Bund, 2014)	ja (Vercryse et al., 2013; Wilding et al., 2013)
DIA3010	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2012b)	ja (ICTRP, 2012; ClinicalTrials.gov, 2013b; EU CTR, 2014a; ICTRP, 2014b)	ja (Bode et al., 2013)
placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

CTR: Clinical Trials Registry, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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 4-20: 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
-					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
-	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
-						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-26: 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 4-27: 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 Endpunkzebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
-	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die für die Nutzenbewertung von Canagliflozin/Metformin FDC herangezogenen RCTs stammen aus dem Entwicklungsprogramm von Canagliflozin und untersuchen die freie Kombination von Canagliflozin mit Metformin. Die Bioäquivalenz des Kombinationspräparates (Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg) und der freien Kombination wurde in Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden im Rahmen der Zulassung der Canagliflozin/Metformin FDC nachgewiesen. Die mit der freien Kombination durchgeführten Studien können für den Nachweis des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC verwendet werden (EMA, 2014).

Die mit der freien Kombination von Canagliflozin mit Metformin durchgeführten Studien können also für den Nachweis des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC verwendet werden.

Die Canagliflozin/Metformin FDC ist allein und in Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zugelassen, wenn diese zusätzlich zu Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Der Canagliflozin/Metformin FDC in einer oralen Dreifachkombination wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen der Canagliflozin/Metformin FDC+Sulfonylharnstoff gegenüber Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff als belegt gilt und hier nicht weiter dargestellt wird.

Im Anwendungsgebiet B liegen zwei placebokontrollierte (DIA3002 und DIA3010), jedoch keine direkt vergleichenden Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin/Metformin FDC vor. Ein Nachweis des Zusatznutzens könnte nur über einen indirekten Vergleich erfolgen. Da bei der Informationsbeschaffung keine passenden Studien zu der vom G-BA festgelegten zVT Metformin in Kombination mit Humaninsulin und dem Brückenkomparator Metformin+Sulfonylharnstoff identifiziert wurden, konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ist somit nicht erforderlich.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus betrachtet, die unter einer Behandlung mit Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff, zusätzlich zu Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert sind. In dieser Therapiesituation wird gemäß den Leitlinien in der Regel eine Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Dennoch können nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie orale Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein (BÄK et al., 2014).

Zur genaueren Beschreibung der Patientenpopulation, für die eine orale Dreifachkombination sinnvoll sein könnte, kann die aktuelle Leitlinie der American Association of Clinical Endocrinologists herangezogen werden (Garber et al., 2013). Bei dieser Patientenpopulation handelt es sich um Typ-2-Diabetiker, die unter Behandlung mit einer OAD-Zweifachkombination einen HbA_{1c} von $\leq 9\%$ aufweisen. Nach Ansicht der American Association of Clinical Endocrinologists liegt bei dieser Patientenpopulation ein unzureichend kontrollierter Blutzuckerwert vor, ohne dass eine Insulintherapie angezeigt ist. Der G-BA vertritt in seinem Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Therapiehinweise zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren eine ähnliche Ansicht und stellt fest, dass eine OAD-Dreifachkombination aus Metformin, Sulfonylharnstoff und einem DPP-4-Inhibitor bei Patienten sinnvoll ist, bei denen eine Zweifachkombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert und Insulin nicht geeignet oder noch nicht angezeigt ist (G-BA, 2010). Da SGLT-2- und DPP-4-Inhibitoren in der Therapie-Kaskade des Typ-2-Diabetes-mellitus auf derselben Stufe angesiedelt sind, ist die zu DPP-4-Inhibitoren getroffene Aussage des G-BA auf SGLT-2-Inhibitoren übertragbar. Weiterhin sollte eine mit der Insulintherapie verbundene Gewichtszunahme besonders bei adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus vermieden werden (AkdÄ, 2009). Nach Ansicht der Janssen-Cilag GmbH könnte der BMI ($>30 \text{ kg/m}^2$) zusätzlich zum HbA_{1c} ($\leq 9\%$) verwendet werden, um ein aussagekräftigeres zweidimensionales Kriterium zur Bildung der Patientenpopulation, für die eine OAD-Dreifachkombination angezeigt ist, zu erhalten.

Als Alternative steht diesen Patienten eine Insulintherapie zur Verfügung, die grundsätzlich als komplexere Therapieform im Vergleich zu einer oralen Dreifachkombination anzusehen ist. Im Folgenden sollen einige Nachteile einer Insulintherapie dargestellt werden, die durch Behandlung mit einer OAD-Dreifachkombination vermieden werden können.

Nachteile einer Insulintherapie

Komplexe Therapieform:

Grundsätzlich wird eine Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus als komplexere Therapieform im Vergleich zu einer Behandlung mit OAD angesehen. Als Voraussetzung für die Etablierung einer Insulintherapie müssen sich die Patienten einer intensiven spezifischen Diabetikerschulung unterziehen und neben der subkutanen Insulin-Selbstapplikation mittels Pen die Blutglucoseselbstkontrolle, sowie deren Dokumentation in Form eines Protokolls erlernen. Eine Blutzuckerselbstkontrolle ist je nach Therapieform zwischen ein bis vier Mal pro Tag erforderlich (Matthaei et al., 2009). Das Protokoll dient der Erfassung aller Informationen, die zu einer korrekten Beurteilung der Stoffwechsellage und damit zur adäquaten Synchronisierung der Ernährungstherapie mit der Insulindosis notwendig sind. Ein weiterer wichtiger Schulungsinhalt besteht in der Erlernung komplexerer Ernährungsregeln zur Kompensation der Unzulänglichkeiten der Insulintherapie, wie z. B. die Vermeidung von Hypoglykämien.

Zusammen mit der Insulinapplikation stellen Blutzuckerselbstkontrolle, Protokollführung und die Selbstbewertung der Stoffwechsellage mit der Folge einer notwendigen Eigenadaptation der Therapie also eine nicht unerhebliche, zusätzliche krankheitsbedingte Alltagsbelastung für die Patienten dar. In der Regel müssen substanzielle Anteile des Alltagslebens auf die Insulintherapie ausgerichtet werden, so dass eine Insulintherapie sich auch negativ auf die Freiheit der Lebensgestaltung auswirken kann. Wenngleich die Etablierung einer Kombinationstherapie von OAD mit Basalinsulin bei Typ-2-Diabetikern als wenig komplexer „Einstieg“ in die Insulintherapie gilt, so sind selbst bei dieser Therapieform die o. a. Werkzeuge zur Steuerung der Insulintherapie vom Patienten grundsätzlich zu erlernen und täglich umzusetzen. Auch bei der sogenannten konventionellen Insulintherapie unter Verwendung von Mischinsulin mit fixen Injektions- und Esszeiten bestehen aufgrund des starren Therapieregimes signifikante Einschränkungen hinsichtlich der Flexibilität des Lebensstils (AkdÄ, 2009). Die prandiale Insulintherapie unter Verwendung von flexiblen Dosen eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten wiederum erfordert eine hohe Messfrequenz für den Blutzucker, sowie eine ausgeprägte Selbstdisziplin bei der Ernährungstherapie. Schließlich bietet die sogenannte intensivierete Insulintherapie unter getrennter Verwendung von Basalinsulin und prandialem Insulin nach dem Basis-Bolus-Prinzip den höchsten Grad an Flexibilität. Diese Therapieform, bei der die Insulingaben an die aktuelle Stoffwechsellage vom Patienten selbst angepasst werden, erfordert aber auch ein deutlich höheres Maß an Krankheitsverständnis, Schulungsgrundlagen, Kooperation und Eigenverantwortung des Patienten und birgt ein vergleichsweise hohes Hypoglykämierisiko (AkdÄ, 2009).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Sicherstellung einer adäquaten metabolischen Kontrolle durch sämtliche beschriebenen Insulinregimes mit zum Teil signifikantem Schulungsaufwand, hohem Ressourcenverbrauch (Blutzuckermessungen) und deutlichen Einschränkungen für einen flexiblen, selbstbestimmten Lebensstil der Patienten assoziiert ist.

Hypoglykämien

Ein weiteres Problem einer Insulintherapie ist, dass das Auslassen einer Mahlzeit oder unerwartete körperliche Belastung bei subkutaner Applikation von Verzögerungs- bzw. Mischinsulinen, sowie eine versehentliche Überdosierung bei Applikation jeglicher Insulinform mit einem erheblichen Hypoglykämierisiko verbunden ist (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014).

Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehenden Typ-2-Diabetes mellitus und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit entsprechende Schäden verursachen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Auch bestimmte Berufsgruppen wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, sowie allein lebende Senioren sind speziell Hypoglykämie-gefährdet. Hypoglykämien und damit einhergehender Kontrollverlust, Verhaltensstörungen oder Bewusstseinsbeeinträchtigungen gefährden die Verkehrssicherheit. Eine ungestörte Hypoglykämiewahrnehmung ist Voraussetzung für die Fahreignung von Patienten mit Diabetes. Menschen mit Diabetes mit mehr als einer fremdhilfebedürftigen Hypoglykämie im Wachzustand in den letzten zwölf Monaten sind in der Regel zum Führen eines Kraftfahrzeugs solange ungeeignet, bis wieder eine hinreichende Stabilität der Stoffwechsellage sowie eine zuverlässige Wahrnehmung von Hypoglykämien sichergestellt ist. Wer nach einer Stoffwechseldekompensation erstmals oder wer neu eingestellt wird, darf kein Fahrzeug führen, bis die Einstellphase durch Erreichen einer ausgeglichenen Stoffwechsellage abgeschlossen ist (Gräcmann und Albrecht, 2014)

Nach § 11 Abs. 1 Fahrerlaubnisverordnung (FeV) müssen Bewerber um eine Fahrerlaubnis die hierfür notwendigen körperlichen und geistigen Anforderungen erfüllen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Die Anforderungen sind insbesondere nicht erfüllt, wenn eine Erkrankung oder ein Mangel nach Anlage 4 oder 5 vorliegt, wodurch die Eignung oder die bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen ausgeschlossen wird. Des Weiteren ist nach § 46 Abs. 1 FeV ist die Fahrerlaubnis zu entziehen, wenn der Inhaber der Fahrerlaubnis die notwendigen körperlichen und geistigen Anforderungen nicht (mehr) erfüllt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Dies gilt insbesondere, wenn Erkrankungen oder Mängel nach den Anlagen 4, 5 oder 6 vorliegen. Werden Tatsachen bekannt, die Bedenken gegen die körperliche oder geistige Eignung des Fahrerlaubnisbewerbers / -inhabers begründen, kann die Fahrerlaubnisbehörde zur Vorbereitung von Entscheidungen über die Erteilung oder Verlängerung der Fahrerlaubnis oder über die Anordnung von Beschränkungen oder Auflagen die Beibringung eines ärztlichen Gutachtens durch den Bewerber anordnen. Bedenken gegen die körperliche oder geistige Eignung bestehen insbesondere, wenn Tatsachen bekannt werden, die auf eine Erkrankung oder einen Mangel nach Anlage 4 oder 5 hinweisen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Dies wurde beim Vorliegen einer Zuckerkrankheit z. B. dann bejaht, als ein Kraftfahrer einen Verkehrsunfall verursacht hatte, indem er ein auf

der Fahrbahn stehendes Fahrzeug übersehen hatte und mit diesem kollidiert war, während der Unfallaufnahme teilweise einen verwirrten Eindruck gemacht hat und manchen Ausführungen nicht folgen konnte, was er selbst auf seine Zuckererkrankung zurückgeführt hatte (VG des Saarlands, Urteil vom 18.09.2013, 10 K 568/13, RZ 28ff).

Betrachtet man die Ziffern 5.1, 5.3 und 5.4 der Anlage 4 zu §§ 11, 13, 14 (Eignung und bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen) FeV stellt man fest, dass die Eignung / bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen bei Zuckerkrankheit ganz entscheidend davon abhängt, dass die Stoffwechsellage ausgeglichen ist und „schwere Stoffwechselentgleisungen“, auch z. B. durch eine zuverlässige Wahrnehmung von Hypoglykämien, ausgeschlossen sind. Besteht eine Neigung zu schweren Stoffwechselentgleisungen, ist weder eine Eignung, noch eine bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen jeglicher Klasse gegeben. Bei fehlenden Folgekomplikationen und ausgeglichener Stoffwechsellage unter Therapie mit Diät oder OAD mit niedrigem Hypoglykämierisiko (5.3) ist eine uneingeschränkte Eignung zum Führen der Kraftfahrzeuge der Klassen A, A1, A2, B, BE, AM, L und T (Gruppe 1) gegeben, während eine Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen der Klassen C, c1, CE, C1E, D, D1, DE, D1E, FzF (Gruppe 2) nur „bei nachgewiesener guter Stoffwechselführung über 3 Monate“ besteht. Bei einer medikamentösen Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko (z. B. Insulin, 5.4) gelten nur Patienten mit ausgeglichener Stoffwechsellage und einer ungestörten Hypoglykämiewahrnehmung nach Einstellung und Schulung bei gleichzeitiger Empfehlung von Stoffwechselführung als geeignete Fahrzeughalter der Gruppe 1. In der Gruppe 2 muss zusätzlich eine gute Stoffwechselführung ohne Unterzuckerung über 3 Monate vorliegen (Ref. FeV). Während bei ausgeglichener Stoffwechsellage unter Therapie mit OAD mit niedrigem Hypoglykämierisiko regelmäßige ärztliche Kontrollen gewährleistet sein müssen und eine fachärztliche Nachbegutachtung verpflichtend ist, muss bei einer medikamentösen Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko (z. B. Insulin) neben regelmäßigen ärztlichen Kontrollen alle drei Jahre eine fachärztliche Begutachtung (z. B. durch Diabetologe) durchgeführt werden, wobei Therapieregime, Einstellung und Fahrzeugnutzung zu berücksichtigen sind (Gräcmann und Albrecht, 2014).

Diese Vorgaben werden durch die von der Bundesanstalt für Straßenwesen erstellten und vom Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung (jetzt: Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur) genehmigten Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung in Form von Leitsätzen konkretisiert.

Auch wenn die Mehrzahl der Menschen mit Diabetes die Anforderungen an das sichere Führen von Kraftfahrzeugen beider Gruppen erfüllt, kann die Fahreignung eingeschränkt oder ausgeschlossen sein, wenn durch unzureichende Behandlung, durch Nebenwirkungen der Behandlung oder durch Komplikationen der Erkrankung verkehrsgefährdende Gesundheitsstörungen bestehen oder zu erwarten sind. Bei Therapien mit hohem Hypoglykämierisiko sind bei der Beurteilung der Fahreignung und bei der Anordnung von Auflagen für beide Gruppen auch Therapieregime, Einstellung und Fahrzeugnutzung zu berücksichtigen (Gräcmann und Albrecht, 2014).

Die Art der Behandlung einer Zuckerkrankheit und das damit einhergehende Hypoglykämierisiko hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Fahreignung und die Fahrtauglichkeit und damit (nicht nur für Berufskraftfahrer) auch auf den im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) so wichtigen Faktor der Arbeitsfähigkeit (G-BA, 2013). Gemäß der Ursachenlehre von der rechtlich wesentlichen Bedingung, an der die sozialgerichtliche Rechtsprechung bis heute festhält, können auch die Nebenwirkungen eines Arzneimittels, das ärztlich im Rahmen der Zulassung zur Verhütung einer Krankheitsverschlimmerung oder zur Linderung von Krankheitsbeschwerden verordnet wurde, eine krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit auslösen (BSG 3. Senat, 1971). Zudem erfordert eine Arbeitsfähigkeit im Sinne des Systems der GKV auch das Vermögen, eine Arbeitsstelle aufzusuchen. Eine gesundheitliche Beeinträchtigung, die es dem Versicherten nicht erlaubt, täglich viermal eine Fußstrecke von mehr als 500 Meter in jeweils weniger als 20 Minuten zurückzulegen, stellt bei dem anzuwendenden generalisierenden Maßstab eine derart schwere Leistungseinschränkung dar, dass der Arbeitsmarkt trotz vorhandenen vollschichtigen Leistungsvermögen als verschlossen anzusehen ist (BSG Großer Senat, 1996). Etwas anderes gilt ausnahmsweise dann, wenn der Versicherte einen Arbeitsplatz hat, der in zumutbarer Entfernung liegt oder mit einem vorhandenen Kfz erreichbar ist, oder wenn ihm ein entsprechender Arbeitsplatz angeboten wird. Diese Kriterien hat das Bundessozialgericht (BSG) in seiner Rechtsprechung zum Versicherungsfall der Erwerbsunfähigkeit entwickelt, wie ihn § 1247 Reichsversicherungsordnung und § 44 SGB VI in der bis zum 31. Dezember 2000 geltenden Fassung umschrieben hatten (BSG 5. Senat, 2006).

Gewichtszunahme:

Darüber hinaus kann eine Insulinbehandlung über therapierrelevante Zeiträume zu einer Gewichtszunahme der Patienten führen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Übergewicht trägt entscheidend zur Entwicklung des Typ-2-Diabetes-mellitus bei, dementsprechend wird eine Gewichtsreduktion bei Diabetikern explizit in den Leitlinien empfohlen (AkdÄ, 2009). Eine weitere Gewichtszunahme wirkt, neben dem mit Adipositas einhergehenden erhöhten makrovaskulären Risiko, möglicherweise demotivierend und kann zu einer mangelnden Therapietreue und Unzufriedenheit der Patienten führen (AkdÄ, 2009).

Schlussfolgerung:

Die Kombination dieser ungünstigen Begleitfaktoren (Gewichtszunahme, Hypoglykämien und komplexe Anwendung) führt dazu, dass eine Insulintherapie nicht für alle Patienten geeignet oder notwendig ist. Insbesondere bei Patienten bei denen eine weitere Gewichtszunahme dringend zu vermeiden ist, Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten und bei Patienten, bei denen Hypoglykämien unbedingt vermieden werden sollten (z. B. Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung (Inzucchi et al., 2012)), ist eine Insulintherapie, falls möglich, zu vermeiden und eine Behandlung mit einem zusätzlichen OAD vorzuziehen. Zudem gibt es eine Patientenpopulation, die mit einer oralen Dreifachkombination ausreichend therapiert werden kann und für die eine Insulintherapie somit noch nicht notwendig ist (Garber et al., 2013). Bei diesen Patienten ist eine orale Dreifachkombination aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der einfacheren Therapieform einer Insulintherapie vorzuziehen.

Typ-2-Diabetes-mellitus ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf, gekennzeichnet durch eine zunehmende Verschlechterung der pankreatischen Inselzellfunktion und zunehmender Insulinresistenz. Daher kann es bei Substanzen, die den Blutzucker über eine Stimulation der Insulinausschüttung senken, mit zunehmender Erkrankungsdauer über Überlastungsmechanismen bereits vorgeschädigter insulinproduzierender Zellen zu einem Wirkungsverlust, wie z. B. bei Sulfonylharnstoffen oder Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, kommen. Das Anwendungsgebiet B bezieht sich primär auf Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, häufig mit entsprechend eingeschränkter Funktion der insulinproduzierenden beta-Zellen.

Daher besteht ein therapeutischer Bedarf für neue insulinunabhängige Behandlungsstrategien, welche trotz nachlassender beta-Zellfunktion wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer verbleibender körpereigener Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können. Canagliflozin/Metformin FDC ist eine solche neue Behandlungsoption, die eine effektive insulinunabhängige Kontrolle des Blutzuckers ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko erlaubt und gleichzeitig eine therapeutische Gewichtsabnahme, sowie eine moderate Reduktion des Blutdrucks mit sich bringt.

Canagliflozin gehört zur Gruppe der SGLT-2-Inhibitoren, welche spezifisch Glucose-Transportproteine in der Niere hemmen (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Bei Typ-2-Diabetikern ist die renale Glucoseschwelle durch eine Überexpression u.a. von SGLT-2 (vermehrte Transporteranzahl) (Rahmoune et al., 2005) erhöht, was zu einer verstärkten Glucose-Rückresorption führt und damit zu einer weiteren Erhöhung des Blutzuckerspiegels beiträgt (DeFronzo et al., 2012; Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Hier bieten SGLT-2-Inhibitoren erstmalig die Möglichkeit einer pharmakologischen Intervention, die diesen pathophysiologischen Mechanismus direkt adressiert: Canagliflozin vermindert die Glucose-Rückresorption, indem die Substanz spezifisch die luminalen Glucose-Transportproteine in der Niere hemmt und damit die renale Glucoseschwelle absenkt.

Insgesamt führt dies zu einer vermehrten therapeutischen Ausscheidung von Glucose über den Urin und ermöglicht damit eine *insulinunabhängige* Senkung des Blutzuckers mit geringem Hypoglykämierisiko (Stenlöf et al., 2013; Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Bei Blutzuckerwerten, die diese Schwelle (70-80 mg/dl bzw. 3,9-4,4 mmol/l (Sha et al., 2011; Devineni et al., 2013)) unterschreiten, wird keine Glucose ausgeschieden, wodurch eine Unterzuckerung praktisch nicht auftreten kann. Darüber hinaus werden unter Canagliflozin günstige pleiotrope Effekte wie eine Gewichtsabnahme und eine moderate Reduktion der Blutdruckwerte beobachtet. Die Gewichtsreduktion ist in erster Linie auf den Energieverlust durch die erhöhte Glucoseausscheidung über den Harn zurückzuführen (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Hierbei ist hervorzuheben, dass zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin-Behandlung auf eine Reduktion des Fettgewebes zurückzuführen sind und nur etwa ein Drittel auf den Verlust von fettfreier Masse. Der Verlust an Fettmasse verteilt sich dabei in etwa zu gleichen Teilen auf das

viszerale und das subkutane Fettgewebe (Cefalu et al., 2013b). Der BMI und das Taille-Hüft-Verhältnis werden verbessert (Janssen Research & Development, 2012c). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Gewichtsverlust über einen Zeitraum von zwei Jahren stabil bleibt (Cefalu et al., 2013a). Die moderate Blutdruckabsenkung unter Canagliflozin ist primär die Folge einer Steigerung der Natriumexkretion und einer milden osmotischen Diurese (Basile, 2013; Cefalu et al., 2013b; Stenlöf et al., 2013).

Durch den von den beta-Zellen des endokrinen Pankreas und *jeglicher Insulinwirkung unabhängigen* Wirkmechanismus an der Niere kann Canagliflozin grundsätzlich in allen Stadien der Typ-2-Diabetes-Erkrankung bei Patienten eingesetzt werden, die durch OAD nicht ausreichend behandelbar sind (Rothenberg et al., 2010; Polidori et al., 2012a; Polidori et al., 2012b; Lamos et al., 2013). Unter der Behandlung mit Canagliflozin wird eine effektive Blutzuckerkontrolle ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko ermöglicht, eine therapeutische Gewichtsabnahme bewirkt und der Blutdruck der Patienten moderat gesenkt (Janssen Research & Development, 2013d; Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Durch seinen innovativen Wirkmechanismus greift Canagliflozin somit an mehreren Stellen in die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes-mellitus ein.

Metformin ist ein Biguanid, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Die blutzuckersenkende Wirkung beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen:

- Reduktion der Glucoseproduktion durch Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber
- Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption

Beim Menschen wirkt es sich, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar, 2011).

Metformin stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien oder zu einer Gewichtszunahme (AkdÄ, 2009; BÄK et al., 2014). Metformin ist laut der Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) das Mittel der ersten Wahl bei der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus (G-BA, 2008) und wird auch von den Leitlinien als erste Stufe der Pharmakotherapie empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaiei et al., 2009; BÄK et al., 2014).

Für Metformin liegen Daten aus der United Kingdom Prospective Diabetes-Studie vor, die bei einer Subgruppe von 342 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern darauf hinweisen, dass diese

Substanz prospektiv das kardiovaskuläre Risiko senken könnte (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

Eine Monotherapie mit Metformin wird bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes nach Versagen lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Plasmaglucosesenkung und zur Senkung des kardiovaskulären Risikos als Therapie der ersten Wahl empfohlen (BÄK et al., 2014).

Eine Meta-Analyse aus Beobachtungsstudien mit Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus zeigte, dass der Einsatz einer fixen Kombinationstherapie aus blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich zu einer Zweifachtherapie in Form zweier Einzeltabletten, mit einer verbesserten Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}-Senkung) und einer höheren Adhärenz (Therapie-treue) des Patienten assoziiert ist (Han et al., 2012).

Im Anwendungsgebiet B, Canagliflozin/Metformin FDC in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, liegen zwei placebokontrollierte Studien zum zu bewertenden Arzneimittel (DIA3002 und DIA3010) vor.

Bei der Studie DIA3002 handelt es sich um eine 52-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierte, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin (100 und 300 mg einmal täglich) in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker mit einer Kombinationstherapie aus Metformin+Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 469 Patienten. Die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie in die Studienarme 100 mg Canagliflozin einmal täglich (157 Patienten, davon entsprachen 67 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B), 300 mg Canagliflozin einmal täglich (156 Patienten, davon entsprachen 78 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) und Placebo (156 Patienten, davon entsprachen 56 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) randomisiert. Die Untersuchungen wurden vom 07.04.2010 bis zum 08.09.2011 primär in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Bei der Studie DIA3010 handelt es sich um eine 104-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierte, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin (100 mg und 300 mg einmal täglich). Die Studie wurde in älteren Typ-2-Diabetes-Patienten durchgeführt (≥ 55 bis ≤ 80 Jahre), die mit ihrer gegenwärtigen Therapie eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 714 Patienten. Die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie in die Studienarme 100 mg Canagliflozin einmal täglich (241 Patienten, davon entsprachen zehn Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B), 300 mg Canagliflozin einmal täglich (236 Patienten, davon entsprachen zehn Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) und Placebo (237 Patienten, davon entsprachen 13 Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebietes B) randomisiert. Die gegenwärtige Diabetes-Therapie unterlag keiner Einschränkung, d. h. dass Patienten ungeachtet der

Vorbehandlungen an der Studie DIA3010 teilnehmen konnten. Aus diesem Grund hatte nur ein kleiner Teil der Patienten eine dem Anwendungsgebiet B entsprechende Vorbehandlung (Therapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff) und ist damit zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet. Die Untersuchungen wurden vom 12.04.2010 bis zum 18.11.2011 primär in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Der Canagliflozin/Metformin FDC wurde bereits allein und in Kombinationstherapien im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen von Canagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff im Anwendungsgebiet B gegenüber Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff auf Basis der Studien als belegt gilt und hier nicht weiter dargestellt wird (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Da es sich bei den Studien DIA3002 und DIA3010 um placebokontrollierte Studien handelt, ist für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Metformin in Kombination mit Humaninsulin ein indirekter Vergleich über den Brückenkompator Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff notwendig.

Die zVT entspricht der vom G-BA bestimmten Therapie mit Metformin in Kombination mit Humaninsulin (G-BA, 2012), außerdem wurden auch Studien, welche Insulinanaloga in Kombination mit Metformin untersuchten, eingeschlossen. Dies beruhte auf dem Beschluss im Zuge der 3. AMG-Novelle (Deutscher Bundestag, 2013), wonach die Wirtschaftlichkeit der zVT nur für die Bestimmung des Erstattungsbetrages, nicht aber für die Ermittlung des Zusatznutzens von Bedeutung sein soll.

Die Informationsbeschaffung unter der Fragestellung „Identifikation von RCTs zur Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Metformin+Humaninsulin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von Typ-2-Diabetikern“ konnte keine relevanten Studien identifizieren.

Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht notwendig ist, ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Insulin (Gewichtszunahme, Hypoglykämien und komplexe Anwendung) und der günstigen pleiotropen Effekte von Canagliflozin (Gewichtsverlust, Blutdrucksenkung), eine Kombinationstherapie der Canagliflozin/Metformin FDC mit Sulfonylharnstoff einer Insulintherapie vorzuziehen. Zusätzlich ist insbesondere bei Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten oder bei Patienten, bei denen eine weitere Gewichtszunahme und/oder Hypoglykämien unbedingt vermieden werden sollten (z. B. Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (Inzucchi et al., 2012)), eine Insulintherapie, falls möglich, zu vermeiden und eine Behandlung mit einem zusätzlichen OAD vorzuziehen. Bei diesen Patientenpopulationen liegt ein Vorteil für die Canagliflozin/Metformin FDC in der Dreifachkombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin+Humaninsulin vor.

Zusätzlich führt die Janssen-Cilag GmbH drei weitere Studien durch, die den medizinischen Nutzen von Canagliflozin bestätigen und im Nachfolgenden vorgestellt werden:

Um die kardiovaskuläre Sicherheit von Canagliflozin versus Placebo zusätzlich zu einer stabilen Blutzuckersenkenden Therapie zu prüfen, wird gegenwärtig eine prospektive kardiovaskuläre Verträglichkeitsstudie (CANVAS, DIA3008, NCT01032629) mit insgesamt 4.330 Typ-2-Dabetikern mit einem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis durchgeführt (Janssen Research & Development, 2012a; Neal et al., 2013a; Neal et al., 2013b). Die Studie untersucht den Einfluss von Canagliflozin auf einen kombinierten primären Endpunkt mit folgenden Ereignissen: kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris. Die CANVAS-Studie wurde im Dezember 2009 gestartet und läuft voraussichtlich bis 2017.

Neben dieser bereits laufenden Studie DIA3008 führt Janssen-Cilag zwei weitere Studien durch, in denen der Einfluss von Canagliflozin auf kardiovaskuläre bzw. nephrologische Risiken untersucht werden soll:

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis rekrutiert Patienten (Janssen Research & Development, 2013b). Die CANVAS-R Studie (DIA4003, NCT01989754) wird den Einfluss von Canagliflozin vs. Placebo zusätzlich zu einer Blutzuckersenkenden und einer kardiovaskulären Therapie auf den Verlauf einer Albuminurie untersuchen. Albuminurie stellt einen wichtigen Risikomarker für das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie und für das Auftreten einer Nierenschädigung dar.

Die Studie CANVAS-R (DIA4003, NCT01989754) könnte für einen Vergleich mit der zVT (Metformin+Humaninsulin) herangezogen werden, ist jedoch noch nicht abgeschlossen.

Ferner wird eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische Studie (CREDENCE, DNE3001, NCT02065791) zu den Effekten von Canagliflozin in Bezug auf nephrologische und kardiovaskuläre Faktoren durchgeführt. Die Studie wird an Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus mit einer der chronischen Nierenerkrankung (CKD) (Stufe 2 oder 3) und Makroalbuminurie, die mit dem derzeitigen Therapiestandard behandelt wurden, durchgeführt. Das primäre Ziel der Studie ist, den Nieren- bzw. Gefäß-protectiven Effekt von Canagliflozin zu beurteilen. Der kombinierte primäre Endpunkt dieser Studie ist die Vermeidung des Endstadiums einer Nierenerkrankung (ESKD), der Verdoppelung der Serum-Kreatinin-Werte sowie das Eintreten eines Nieren- oder Herz-Kreislauf bedingten Todes (Janssen Research & Development, 2013a).

Der Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin FDC+Sulfonlyharnstoff als orale Dreifachkombination gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Metformin in Kombination mit Humaninsulin ist nicht belegbar.

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 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen der Blutzucker durch eine Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff, zusätzlich zu Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert werden kann (gesamte GKV-Zielpopulation).	kein Zusatznutzen belegbar

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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:

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.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- 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.

Bedeutung des Blutdrucks

Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck (arterieller Hypertonie) assoziiert (Chen et al., 2011; Basile, 2013; Wilke et al., 2013). Bei 60-80% der Typ-2-Diabetes-mellitus Patienten in Deutschland treten beide Erkrankungen gemeinsam auf (Standl et al., 2000; Wittchen et al., 2007; Bramlage et al., 2010). Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender prognostischer Faktor für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse und erhöhtem Blutdruck (Mancia, 2007). Eine direkte Korrelation existiert ebenfalls zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten mikrovaskulärer Folgeerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie und der Retinopathie (Klein et al., 1989; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998; Adler et al., 2000). Eine begleitende Behandlung der Hypertonie wird in den deutschen Leitlinien zur Therapie von Typ-2-Diabetes-mellitus daher explizit empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014). Die NVL empfiehlt eine Blutdrucksenkung mit den Zielwerten von <140 mmHg für den systolischen und 80 mmHg für den diastolischen Blutdruck (BÄK et al., 2014). Bereits moderate Absenkungen des systolischen Blutdrucks zwischen 2 und 5 mmHg senken signifikant die kardiovaskuläre Mortalität (Whelton et al., 2002). In den Meta-Analysen von Turnbull und Law konnte gezeigt werden, dass es unabhängig von Alter, der betrachteten Intervention, kardiovaskulärer Erkrankung oder Blutdruck bei Studienbeginn einen grundsätzlichen Vorteil bei einer blutdrucksenkenden Therapie für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gibt (Turnbull, 2008; Law, 2009). Die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) konnte ebenfalls bei Typ-2-Diabetes-mellitus Patienten zeigen, dass ein therapeutischer Nutzen einer blutdrucksenkenden Therapie in dieser Patientenpopulation besteht (Orchard, 1998). Die moderate Senkung des Blutdrucks durch Canagliflozin könnte daher ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden bei Typ-2-Diabetikern sein.

Der blutdruckreduzierende Effekt von Canagliflozin/Metformin FDC beruht auf der Wirkung von Canagliflozin.

Im Folgenden soll kurz auf den Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Canagliflozin eingegangen werden: Der Mechanismus für die durchgängig beobachtete moderate Blutdruckreduktion unter Canagliflozin ist bisher nur ansatzweise untersucht. Als primäre Ursachen werden die erhöhte Glucoseausscheidung und die damit einhergehende Gewichtsreduktion, eine erhöhte renale Ausscheidung von Natriumionen sowie eine leichte osmotische Diurese diskutiert (Basile, 2013; Chen und Leung, 2013). Hierbei ist zu beachten, dass unter Canagliflozin Behandlung, im Gegensatz zu einer Therapie mit Glucagon-like Peptide-1(GLP-1)-Agonisten (Büttner und Bollheimer, 2012), keine klinisch relevante Veränderung der Herzfrequenz beobachtet wurde (Cefalu et al., 2013b; Weir et al., 2013). Der blutdrucksenkende Effekt von Canagliflozin wurde in der Monotherapie (Stenlöf et al., 2013), der Kombinationstherapie mit Metformin (Cefalu et al., 2013a; Lavallo-González et al., 2013), sowie in Kombinationstherapie mit Insulin gezeigt (Matthews et al., 2012). Weiterhin konnten diese Effekte in einer gepoolten Analyse nachgewiesen werden (Weir et al., 2013).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in seiner Leitlinienrecherche die Bedeutung der Blutdrucksenkung für die Risikosenkung bei Typ-2-Diabetikern dar (IQWiG, 2011). Die Leitlinien betonen die Bedeutung der regelmäßigen Kontrolle und der langfristigen Senkung des Blutdrucks. Das Institut bejaht die Bedeutung der Blutdruckkontrolle, auch wenn es noch Klärungsbedarf hinsichtlich der Zielwerte sieht.

Die Folge- und Begleiterkrankungen des Typ-2-Diabetes-mellitus werden demnach durch den Bluthochdruck weiter verstärkt und daher bestehen Hinweise darauf, dass eine grundsätzliche Senkung des Blutdrucks auch in dieser Indikation des Typ-2-Diabetes-mellitus das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen senken kann. Für eine Evaluierung der mikro- und makrovaskulären Komplikationen, die meist nach langjähriger Erkrankung auftreten, sind die üblicherweise im Bereich Diabetes durchgeführten Studien über 26 oder 52 Wochen jedoch häufig zu kurz. Die Blutdrucksenkung hingegen kann bereits nach kurzer Therapiedauer evaluiert werden, weshalb die Veränderung des Blutdrucks unter der Therapie mit Canagliflozin, die für viele Patienten einen positiven Nebeneffekt darstellt, im vorliegenden Dossier als Surrogatparameter für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen herangezogen wurde.

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 4-30: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Titel	Im Dossier verwendete Datenquellen
DIA3002	Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes-mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial.	(ClinicalTrials.gov, 2013a; Vercysse et al., 2013; Wilding et al., 2013; EU CTR, 2014b; ICTRP, 2014c; ICTRP, 2014a; PharmNet.Bund, 2014)
DIA3010	Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial.	(ICTRP, 2012; Bode et al., 2013; ClinicalTrials.gov, 2013b; EU CTR, 2014a; ICTRP, 2014b)

CTR: Clinical Trials Registry, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Adler, A. I., Stratton, I. M., Neil, H. A., et al. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 321, 412-9.
- [2] AkdÄ. 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) März 2009* [Online], 2. Auflage. Verfügbar: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf> [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [3] BÄK, KBV & AWMF. 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung, 1. Auflage, Version 3, zuletzt geändert: April. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [4] Basile, J. N. 2013. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Journal of Diabetes and its Complications*.
- [5] Bode, B., Stenlof, K., Sullivan, D., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hospital practice (1995)*, 41, 72-84.
- [6] 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. *Cardiovasc Diabetol*, 9, 53.
- [7] BSG 3. Senat 1971. Az.: 3 RK 26/70. Urteil vom 23.11.1971.
- [8] BSG 5. Senat 2006. Az.: B 5 RJ 51/04 R. Rente wegen Erwerbsminderung - eingeschränkte Geh- bzw Wegefähigkeit - Zusicherung von Kfz-Hilfe durch den

- Rentenversicherungsträger. Urteil vom 21.03.2006 unter Bezugnahme auf BSG SozR 3-2200 § 1247 Nr 10 mwN; SozR 3-2600 § 44 Nr 10
- [9] BSG Großer Senat 1996. Az.: GS 2/95. Erwerbsunfähigkeit älterer Versicherter - Bezeichnung von Verweisungstätigkeit - Entscheidung ohne mündliche Verhandlung. *BSGE*, 24-41.
- [10] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2010. Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung - FeV), Stand: 03.05.2013. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/fev_2010/gesamt.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [11] Büttner, R. & Bollheimer, L. C. 2012. Übersicht-Neue Entwicklungen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit GLP-1-Agonisten. *Arzneimitteltherapie*, 30, 109.
- [12] Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K.-H., et al. 2013a. Canagliflozin demonstrates durable glycemic improvements over 104 weeks versus glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin - Conference Poster. *73rd scientific sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 21-25* [Online]. Verfügbar: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=0687e7c8-c97d-442b-92ec-ae505e051854&cKey=999bb8b4-6b08-4d8b-8454-bbfd92b3163a&mKey=%7B89918D6D-3018-4EA9-9D4F-711F98A7AE5D%7D> [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [13] Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K. H., et al. 2013b. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*.
- [14] Chen, G., McAlister, F. A., Walker, R. L., et al. 2011. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*, 57, 891-7.
- [15] Chen, L. H. & Leung, P. S. 2013. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*, 392-402.
- [16] ClinicalTrials.gov. 2013a. The CANTATA-MSU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Metformin and SUlphonyurea). *NCT01106625* [Online]. Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01106625> [Aufgerufen am 19.05.2014].
- [17] ClinicalTrials.gov. 2013b. A Safety and Efficacy Study of Canagliflozin in Older Patients (55 to 80 Years of Age) With Type 2 Diabetes Mellitus. *NCT01106651* [Online]. Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01106651> [Aufgerufen am 19.05.2014].
- [18] DeFronzo, R. A., Davidson, J. A. & Del Prato, S. 2012. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*, 14, 5-14.
- [19] Deutscher Bundestag. 2013. Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss), Drucksache 17/13770, Stand: 05.06.2013. Verfügbar: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/137/1713770.pdf> [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [20] Devineni, D., Curtin, C. R., Polidori, D., et al. 2013. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*, 53, 601-10.
- [21] EMA. 2014. European Public Assessment Report (EPAR) Canagliflozin/Metformin FDC , EMA/119828/2014, (Stand: 05-2014). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

- Summary for the public/human/002656/WC500166673.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [22] EU CTR. 2014a. 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 Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Glucose Lowering Therapy. 2010-018411-15 [Online]. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018411-15 [Aufgerufen am 19.05.2014].
- [23] EU CTR. 2014b. 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 Metformin and Sulphonylurea Therapy. 2009-016366-88 [Online]. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016366-88 [Aufgerufen am 19.05.2014].
- [24] Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2011. Heumann Pharma GmbH. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 30.06.2014].
- [25] Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April. 2014. Janssen-Cilag International NV.
- [26] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [27] G-BA. 2008. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [28] G-BA. 2010. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf> [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [29] G-BA 2012. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-041: Canagliflozin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2. Stand: 05.04.2012.
- [30] G-BA. 2013. Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses über die Beurteilung der Arbeitsfähigkeit und die Maßnahmen zu stufenweisen Wiedereingliederung nach § 92 Abs. 1 s. 2 Nr. 7 SGB V. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-726/AU-RL_2013-04-18.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [31] Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., et al. 2013. American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement. *Endocrine practice*, 19, 1-48.
- [32] Gräcmann, N. & Albrecht, M. 2014. Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung (Gültig ab 1. Mai 2014). *Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen: Mensch und Sicherheit, Heft M115* [Online]. Verfügbar: <http://www.bast.de/DE/FB-U/Fachthemen/BLL/Begutachtungsleitlinien-2014.pdf?blob=publicationFile&v=4> [Aufgerufen am 26.05.2014].
- [33] Han, S., Iglay, K., Davies, M. J., et al. 2012. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of

- antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Current medical research and opinion*, 28, 969-77.
- [34] ICTRP. 2012. 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 Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Glucose Lowering Therapy. *NCT01106651* [Online]. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106651> [Aufgerufen am 19.05.2014].
- [35] ICTRP. 2014a. 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 Metformin and Sulphonylurea Therapy. *NCT01106625* [Online]. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106625> [Aufgerufen am 19.05.2014].
- [36] ICTRP. 2014b. 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 Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Glucose Lowering Therapy *EUCTR2010-018411-15-FR* [Online]. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-018411-15-FR> [Aufgerufen am 19.05.2014].
- [37] ICTRP. 2014c. 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 Metformin and Sulphonylurea Therapy - CANTATA-MSU Trial. *EUCTR2009-016366-88-BE* [Online]. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016366-88-BE> [Aufgerufen am 19.05.2014].
- [38] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35, 1364-79.
- [39] IQWiG. 2009. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C, V. 1.0 (Stand 06.04.2009). Version 1.0. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Kurzfassung_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [40] IQWiG. 2011. IQWiG-Bericht Nr. 99: Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag V09-04, V. 1.0. (Stand 07.11.2011). Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [41] Janssen Research & Development. 2012a. Interim General Safety Report DIA3008: 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. CANVAS. Stand: 22.04.2012.
- [42] Janssen Research & Development. 2012b. Clinical Study Report DIA3010: 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 subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glucose lowering therapy (26-Week Core Double-blind Period). Stand: 02.05.2012.
- [43] Janssen Research & Development. 2012c. Clinical Study Report DIA3009. 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 with glimepiride in the treatment of subjects with type 2 diabetes mellitus not optimally controlled on metformin monotherapy - The CANTATA-SU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis Sulfonylurea). 52-Week core double-blind period.
- [44] Janssen Research & Development. 2013a. A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. The CREDENCE Trial (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial) Stand: 10. Dezember 2013.
- [45] Janssen Research & Development 2013b. Clinical Protocol DIA4003: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. The “CANVAS-R” Trial. Stand: 16.10.2013.
- [46] Janssen Research & Development. 2013c. Study Report DIA 3002: 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 Metformin and Sulphonylurea Therapy. The CANTATA-MSU Trial. Stand: 13.02.2013.
- [47] Janssen Research & Development 2013d. Clinical Overview - Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. Stand: 18.02.2013.
- [48] Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., et al. 1989. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med*, 149, 2427-32.
- [49] Lamos, E. M., Younk, L. M. & Davis, S. N. 2013. Canagliflozin , an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 9, 763-75.
- [50] Lavallo-González, F., Januszewicz, A., Davidson, J., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*, 56, 2582-2592.
- [51] Law, M. R. 2009. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*.
- [52] Mancia, G. 2007. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *Am J Cardiol*, 100, 3J-9J.

- [53] Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*, 4, 32-64.
- [54] Matthews, D., Fulcher, G., Perkovic, V., et al. 2012. Efficacy and Safety of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium Glucose Co-Transporter 2, Added On to Insulin Therapy With or Without Oral Agents in Type 2 Diabetes. *Diabetologia*, 55 [Suppl1], S314.
- [55] Neal, B., Matthews, D., Fulcher, G., et al. 2013a. 52-week Effects of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium Glucose Co-transporter 2, Added to Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. Poster. *World Diabetes Congress of the International Diabetes Federation 2013*.
- [56] Neal, B., Perkovic, V., de Zeeuw, D., et al. 2013b. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—A randomized placebo-controlled trial. *American heart journal*, 166, 217-223. e11.
- [57] Orchard, T. 1998. Diabetes: a time for excitement—and concern: Hopeful signs exist that the ravages of diabetes can be tamed. *BMJ: British Medical Journal*, 317, 691.
- [58] PharmNet.Bund. 2014. 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 Metformin and Sulphonylurea Therapy - 2009-016366-88 - 4036143 2009-016366-88 [Online]. Verfügbar: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 28.01.2014].
- [59] Pi-Sunyer, F. X. 2009. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*, 121, 94-107.
- [60] Polidori, D., Vercryse, F. & Ferrannini, E. 2012a. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, improves indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea, Abstract No. 761. *Diabetologia*, 55 [Suppl1], S313.
- [61] Polidori, D., Zhao, Y., Alba, M., et al. 2012b. Treatment with canagliflozin (CANA), a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, for 26 weeks improves indices of beta-cell function (BCF). Abstract No. 1032-P. *Diabetes*, 61 (Suppl 1).
- [62] Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., et al. 2005. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 54, 3427-34.
- [63] Rothenberg, P. L., Ghosh, D. D. A., Polidori, D., et al. 2010. Canagliflozin, A Novel Inhibitor of Sodium Glucose Co-Transporter 2, Improved Glucose Control in Subjects with Type 2 Diabetes: Results of a Phase 1b Study, Poster 876
- [64] Sha, S., Devineni, D., Ghosh, A., et al. 2011. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*, 13, 669-72.
- [65] Standl, E., Fuchs, C. H., Parandeh-Shab, F., et al. 2000. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. Verfügbar: <http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGHyper.pdf> [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [66] Stenlöf, K., Cefalu, W. T., Kim, K. A., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*, 15, 372-82.

- [67] Turnbull, F. 2008. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*.
- [68] UK Prospective Diabetes Study Group 1998. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 317, 703-13.
- [69] Vercruysse, F., Charpentier, G., Wilding, J., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea over 52 weeks.
- [70] Weir, M., Januszewicz, A., Gilbert, R., et al. 2013. Blood Pressure Lowering With Canagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ADA 2013 Poster.
- [71] Whelton, P. K., He, J., Appel, L. J., et al. 2002. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*, 288, 1882-8.
- [72] Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie.
- [73] Wilding, J. P., Charpentier, G., Hollander, P., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*.
- [74] Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., et al. 2013. [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 138, 69-75.
- [75] Wittchen, H.-U., Pieper, L., Eichler, T., et al. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten.
- [76] Wong, S. S. L., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 94, 451-455.

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**Suchstrategien zur bibliografischen Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel**

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-31, Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33 dargestellt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die aus dieser systematischen Literaturrecherche erhaltenen Studien bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von Janssen-Cilag durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC im Abschnitt 4.4.2. Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-31 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.05.2014
Zeitsegment	Bis Ende April 2014
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	diabetes mellitus.mp. or exp Diabetes Mellitus/	19302
2	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	2313
3	Diabetes mellitus type 2.mp. or Diabetes Mellitus, Type 2/	7876
4	T2D*.mp.	897
5	NIDDM.mp.	947
6	diabetes*.mp.	22389
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	23534
8	canagliflozin.mp.	21
9	Invokana	0
10	8 or 9	21
11	7 and 10	21

Tabelle 4-32 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 15

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.05.2014
Zeitsegment	1947 bis 2014, 15. Mai
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	diabetes mellitus.mp. or exp Diabetes Mellitus/	642490
2	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	140258
3	Diabetes mellitus type 2.mp. or Diabetes Mellitus, Type 2/	139269
4	T2D*.mp.	17199
5	NIDDM.mp.	7931
6	diabetes*.mp.	672681

#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	138868
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	709256
9	canagliflozin.mp. or exp canagliflozin/	317
10	invokana.mp.	26
11	JNJ-28431754.mp.	30
12	JNJ28431754.mp.	0
13	JNJ 28431754.mp.	30
14	TA-7284.mp.	30
15	TA7284.mp.	0
16	TA 7284.mp.	30
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 Or 14 or 15 or 16	333
18	8 and 17	317

Tabelle 4-33 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1, 2014

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.05.2014
Zeitsegment	1946 bis 2014, Mai, Woche 1
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	diabetes mellitus.mp. or exp Diabetes Mellitus/	334721
2	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	6546
3	Diabetes mellitus type 2.mp. or Diabetes Mellitus, Type 2/	82645
4	T2D*.mp.	6969
5	NIDDM.mp.	6657
6	diabetes*.mp.	377180
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	403530
8	canagliflozin.mp.	50
9	invokana.mp.	2
10	8 or 9	50
11	7 and 10	46

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Suchstrategien zur bibliografischen Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-34, Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36 dargestellt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die aus dieser systematischen Literaturrecherche erhaltenen Studien bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und den Studien zum zu bewertenden Arzneimittel die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC im Abschnitt 4.4.2. Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.2.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-34 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <April 2014>

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.05.2014
Zeitsegment	Bis Ende April 2014
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	14063
2	diabetes mellitus.mp.	17519
3	exp diabetes mellitus, type 2/	7750
4	diabetes mellitus, type 2.mp.	7876
5	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	2313
6	T2D*.mp.	897
7	NIDDM.mp.	947
8	diabetes*.mp.	22389
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	23534
10	exp metformin/	1401
11	metformin*.mp.	2352
12	exp Biguanides/	2941
13	biguanid*.mp.	302
14	10 or 11 or 12 or 13	3994
15	exp insulin/	8202
16	insulin*.mp.	20351
17	15 or 16	20351
18	14 and 17	1598
19	9 and 18	1217

Tabelle 4-35 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 may 14

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.05.2014
Zeitsegment	1947 bis 2014, 14. Mai
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)</i>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	617747
2	diabetes mellitus.mp.	597778
3	exp diabetes mellitus, type 2/	138843
4	diabetes mellitus, type 2.mp.	3316
5	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	138843
6	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	140233
7	T2D*.mp.	17197
8	NIDDM.mp.	7930
9	exp diabetes/	617747
10	diabetes*.mp.	672546
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	709116
12	exp metformin/	33994
13	metformin*.mp.	35226
14	exp biguanide/	1804
15	biguanid*.mp.	7044
16	12 or 13 or 14 or 15	39739
17	exp insulin/	264189
18	insulin*.mp.	552238
19	17 or 18	552238
20	16 and 19	27083
21	11 and 20	24219
22	random*.tw.	889742
23	placebo*.mp.	333514
24	double-blind*.tw.	149515
25	22 or 23 or 24	1107851
26	21 and 25	6480
27	limit 26 to human	6176

Tabelle 4-36 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1 2014

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.05.2014
Zeitsegment	1946 bis 2014, Mai, Woche 1

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/	305947
2	diabetes mellitus.mp.	285224
3	exp diabetes mellitus, type 2/	82528
4	diabetes mellitus, type 2.mp.	82645
5	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	82528
6	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	6546
7	T2D*.mp.	6969
8	NIDDM.mp.	6657
9	diabetes*.mp.	377180
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	403530
11	exp metformin/	6829
12	metformin*.mp.	9151
13	exp biguanide/	17240
14	biguanid*.mp.	3855
15	11 or 12 or 13 or 14	20021
16	exp insulin/	154525
17	insulin*.mp.	302620
18	16 or 17	302620
19	15 and 18	5549
20	10 and 19	4169
21	randomized.mp.	526128
22	randomized controlled trial.pt.	364175
23	placebo.mp.	146971
24	21 or 22 or 23	570377
25	20 and 24	1150
26	limit 25 to humans	1143

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach registrierten Studien mit Canagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus erfolgte anhand spezifischer Stichwörter.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.05.2014
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Canagliflozin OR JNJ-28431754 OR TA-7284 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	24

Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab 24 Treffer.

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.05.2014
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Canagliflozin OR JNJ-28431754 OR TA-7284 [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	34

Die Datenbankabfrage über die International Clinical Trials Registry Platform der WHO ergab 34 Treffer.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.05.2014
Suchstrategie	Diabetes AND (Canagliflozin OR JNJ-28431754 OR TA-7284) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	14

Die Datenbankabfrage über das EU Clinical Trials Register ergab 14 Treffer.

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.05.2014
Suchstrategie	Diabetes [Medical condition] AND ?canagliflozin? [Active substance] AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer	6

Studienregister PharmNet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 21.05.2014
Suchstrategie Diabetes [Medical condition]
AND ?JNJ-28431754? [Active substance]
AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer 0

Studienregister PharmNet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 21.05.2014
Suchstrategie Diabetes [Medical condition]
AND ?TA-7284? [Active substance]
AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer 0

Die Datenbankabfrage über PharmNet.Bund ergab 6 Treffer.

Die Suchen in den vier berücksichtigten Studienregistern wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach registrierten Studien mit Canagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus erfolgte anhand spezifischer Stichwörter.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.05.2014
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Insulin AND Metformin [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	219

Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab 219 Treffer.

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	16.05.2014
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Insulin AND Metformin [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	129

Die Datenbankabfrage über die International Clinical Trials Registry Platform der WHO ergab 129 Treffer.

Studienregister	EU CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.05.2014
Suchstrategie	Diabetes AND Insulin AND Metformin

AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer 443

Die Datenbankabfrage über das EU Clinical Trials Register ergab 443 Treffer.

Studienregister PharmNet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 16.05.2014
Suchstrategie Diabetes [Medical condition]
UND ?insulin? [Active substance]
UND ?metformin? [Active substance]
UND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer 8

Die Datenbankabfrage über PharmNet.Bund ergab 8 Treffer.

Die Suchen in den vier berücksichtigten Studienregistern wurde für Abschnitt 4.3.2.1.1.3 durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-37 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene nicht relevante Publikationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
1	Abraira, C., Duckworth, W. C., Moritz, T., et al. 2009. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: An interim report. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 11, 150-156.	Falsche Vergleichstherapie: Intensive vs. Standard Glykämische Kontrolle
2	Chen, H. S., Hsiao, L. C., Wu, T. E., et al. 2008. Beneficial effects of insulin on glycemic control and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. <i>Diabetes care</i> , 31, 1927-32.	Falsche Vergleichstherapie: Insulin vs. OAD (nicht definiert, um welches OAD es sich handelt)
3	Fonseca, V. A., Theuma, P., Mudaliar, S., et al. 2006. Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors. <i>Journal of diabetes and its complications</i> , 20, 14-20.	Keine relevanten Endpunkte
4	Gregorio, F., Ambrosi, F., Angelici, F., et al. 1989. Effect of metformin on body mass index, blood lactate and plasma glucose in type II diabetes mellitus.	Studiendauer beträgt fünf Wochen
5	Groop, L., Widén, E., Franssila-Kallunki, A., et al. 1989. Different effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. <i>Diabetologia</i> , 32, 599-605.	Keine relevanten Endpunkte
6	Groop, L. & Widén, E. 1991. Treatment strategies for secondary sulfonylurea failure. Should we start insulin or add metformin? Is there a place for intermittent insulin therapy? <i>Diabète & métabolisme</i> , 17, 218-23.	Keine relevanten Endpunkte
7	Heine, R. J., Scheen, A., Van Gaal, L., et al. 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.	Falsche Vergleichstherapie: Bedtime NPH Insulin-Monotherapie vs. Bedtime NPH Insulin add-on Metformin und/oder Sulfonylharnstoff
8	Johnson, A., 2010. Treating to target in type 2 diabetes (4-T) study: 3-year results.	Falsche Intervention: Metformin+Sulfonylharnstoff add-on verschiedene Insulinanaloge
9	Kesikli, S. A., Unluturk, U., Gunaydin, G., et al. 2012. The impact of early basal insulin treatment on inflammation and endothelial activation/damage related biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus.	Falsche Intervention: Insulin vs. Gliclazid modified release (MR)
10	Kooy, A., de Jager, J., Lehert, P., et al. 2009. Meerwaarde van toevoeging metformine aan insuliner therapie bij type 2-diabetes.	Falsche Intervention: Metformin+Insulin vs. Insulin+Placebo.
11	Moore, L., Briery, C., Martin, R., et al. 2004. Metformin (M) vs. insulin (I) in A2 diabetes: a randomized clinical trial [abstract]. 191, S8.	Falsche Patientenpopulation (Schwangerschaftsdiabetes)

12	Peacock, I., Tattersall, R. B., Peacock, I., et al. 1984. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset of diabetes: Tablets or insulin? British medical journal, 288, 1956-1959.	Falsche Vergleichstherapie: Insulin-Monotherapie vs. Metformin+Glibenclamid Falsche Patientenpopulation: Gesunde und Patienten mit T2DM
13	Peacock, I., Hawkins, M. & Heptinstall, S. 1986. Platelet behaviour in non-insulin-dependent diabetes-influence of vascular complications, treatment and metabolic control. Thrombosis and haemostasis, 55, 361-5.	Falsche Vergleichstherapie: Insulin-Monotherapie vs. Metformin+Glibenclamid Falsche Patientenpopulation: Gesunde und Patienten mit T2DM
14	Ponssen, H. H., Elte, J. W. F., Lehert, J. P., et al. 1997. Combined metformin and insulin treatment of non-insulin dependent diabetes (NIDDM).	Falsche Vergleichstherapie: Insulin vs. Metformin+Insulin; Studiendauer zu kurz: Studiendauer/-design: cross over design, pro Behandlung 5 Monate=20 Wochen
15	Rissanen, A., Howard, C., Botha, J., et al. 2011. IL-1 β antibody (canakinumab) improves insulin secretion rates in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes treated with differing diabetes therapies.	Falsche Intervention: Canakinumab add-on: Metformin-Monotherapie, Metformin+Sulfonylharnstoff, Metformin+Sulfonylharnstoff+Thiazolidinedion, Insulin mit oder ohne Metformin (nicht differenziert)
16	Rodier, M., Colette, C., Gouzes, C., et al. 1995. Effects of insulin therapy upon plasma lipid fatty acids and platelet aggregation in NIDDM with secondary failure to oral antidiabetic agents. Diabetes Research and Clinical Practice, 28, 19-28.	Keine relevanten Endpunkte
17	van Dieren, S., Czernichow, S., Chalmers, J., et al. 2012. Weight changes and their predictors amongst 11 140 patients with type 2 diabetes in the ADVANCE trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14, 464-469.	Falsche Intervention
18	Weng, J., Li, Y., Xu, W., et al. 2008. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. The Lancet, 371, 1753-1760.	Falsche Vergleichstherapie: Humaninsulin-Monotherapie vs. NPH Insulin vs. Metformin oder/und Gliclazid

19	van Avendonk, M., Gorter, K., van den Donk, M., et al. 2012. SU-derivaten bij starten insuline: toch maar stoppen? Huisarts en wetenschap, 55, 152-158.	Falsche Intervention Metformin+Sulfonylharnstoff+Insulin vs. Metformin+Insulin
20	Azar, M., Lyons, T. J., Alaupovic, P., et al. 2013. Apolipoprotein-defined and NMR lipoprotein subclasses in the veterans affairs diabetes trial. Journal of diabetes and its complications, 27, 627-32.	Falsche Vergleichstherapie: Intensive vs. Standard Glykämische Kontrolle
21	Beohar, N., Sansing, V. V., Davis, A. M., et al. 2013. Race/ethnic disparities in risk factor control and survival in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial. The American journal of cardiology, 112, 1298-305.	Falsche Intervention; Medikation nicht aufgeschlüsselt; Vergleich nach Ethnizität
22	Brath, H., Morak, J., Kästenbauer, T., et al. 2013. Mobile health (mHealth) based medication adherence measurement—a pilot trial using electronic blisters in diabetes patients. British journal of clinical pharmacology, 76, 47-55.	Falsche Intervention; elektronisch kontrollierter Tablettenverbrauch gegen nicht kontrollierten Tablettenverbrauch
23	Crasto, W., Jarvis, J., Khunti, K., et al. 2011. Multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: the Microalbuminuria Education and Medication Optimisation (MEMO) study. Diabetes research and clinical practice, 93, 328-336.	Falsche Intervention; standard Therapie vs. umfassende Schulung der Patienten; Medikation nicht genau aufgeschlüsselt
24	Garcia de la Torre, N., Duran, A., Del Valle, L., et al. 2013. Early management of type 2 diabetes based on a SMBG strategy: the way to diabetes regression--the St Carlos study : a 3-year, prospective, randomized, clinic-based, interventional study with parallel groups. Acta diabetologica, 50, 607-14.	Falsche Intervention; Medikation nicht aufgeschlüsselt
25	Siegmund, T., Schumm-Draeger, P. M., Traore, K., et al. 2011. Insulin glargine as well as metformin therapy improves myocardial function in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or early type 2 diabetes. Diabetologia, 54, S1-S542.	Falsche Vergleichstherapie; Insulin Glargin vs. Metformin
26	Barnett, A. H., Huisman, H., Jones, R., et al. 2013. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 382, 1413-23.	Falsche Vergleichstherapie; Begleitmedikation nicht aufgeschlüsselt
27	Cucinotta, D. and M. Lunetta (1990). "Efficacy of combined therapy ultralente human insulin + oral hypoglycaemic agents in comparison with other therapeutic models in the treatment of type 2 diabetes with secondary failure to oral hypoglycaemic agents. [Italian] Efficacia Della Terapia Combinata Insulina Umana Ultralenta + Antidiabetici Orali a Confronto Con Altri Modelli Terapeutici Nel Trattamento Dei Diabetici Di Tipo 2 in Fallimento Secondario Con Antidiabetici Orali." <u>Giornale Italiano di Diabetologia</u> 10(2): 165-171.	Medikation nicht genau aufgeschlüsselt

28	Ghotbi AA, Kober L, Finer N, James WPT, Sharma AM, Caterson I, et al. Association of hypoglycemic treatment regimens with cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects with type 2 diabetes: A substudy of the SCOUT trial. <i>Diabetes Care</i> . 2013;36(11):3746-53.	Medikation konnte während der Studie jederzeit frei verändert werden; Beobachtungszeitraum nicht vergleichbar (time to event bei einer bis zu 6-jährigen Laufzeit); Sibutramin vs. Placebo Gruppen sind nicht dargestellt
29	Moon JS, Ha KS, Yoon JS, Lee HW, Lee HC, Won KC. The effect of glargine versus glimepiride on pancreatic beta-cell function in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin monotherapy: Open-label, randomized, controlled study. <i>Acta diabetologica</i> . 2014 April;51(2):277-85.	Falsche Vorbehandlung (Metformin Monotherapie); Demografische Charakteristika der Patientenpopulation weichen von den demografischen Charakteristika der Patientenpopulationen der Canagliflozin Studien ab
30	Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Staten M, et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: A comparative effectiveness study (GRADE). <i>Diabetes Care</i> . 2013;36(8):2254-61.	Keine Ergebnisse berichtet.

OAD: Orale Antidiabetika, NPH: Neutrales Protamin Hagedorn, NIDDM: Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (non-insulin dependent diabetes mellitus), T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-38 (Anhang): Ausgeschlossene nicht relevante Registereinträge für das zu bewertende Arzneimittel

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642278	Studiendauer 12 Wochen
2	NCT00650806	A Study of the Safety and Effectiveness of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Promoting Weight Loss in Overweight and Obese Patients Who do Not Have Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00650806	Falsche Patientenpopulation
3	NCT00707954	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TA-7284 in Type 2 Diabetic Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707954	Studiendauer 15 Tage
4	NCT00968812	CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimepiride. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968812	Falsche Intervention
5	NCT01022112	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study for TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022112	Studiendauer 12 Wochen
6	NCT01032629	CANVAS - CANagliflozin cardioVascular Assessment Study. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032629	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
7	NCT01064414	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Moderate Renal Impairment. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064414	Falsche Patientenpopulation
8	NCT01081834	The CANTATA-M (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081834	Falsche Intervention
9	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Falsche Intervention
10	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Falsche Intervention
11	NCT01340664	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340664	Studiendauer 18 Wochen; falsche Dosierung
12	NCT01381900	A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381900	Studiendauer 18 Wochen
13	NCT01387737	Long-Term Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387737	Falsche Vergleichstherapie
14	NCT01413204	Efficacy and Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413204	Falsche Intervention
15	NCT01809327	A Study to Evaluate the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809327	Keine Ergebnisse verfügbar, ansonsten passend

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
16	NCT01939496	Evaluation of Blood Pressure Reduction, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Doses of Anti-hyperglycemic and Anti-hypertensive Agents. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939496	Studiendauer 13 Wochen
17	NCT01989754	A Study of the Effects of Canagliflozin (JNJ-28431754) on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989754	Keine Ergebnisse verfügbar
18	NCT02025907	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	Keine Ergebnisse verfügbar
19	NCT02053116	A 6-Week Study To Determine The Safety And Effect Of An Investigational Drug Given With Canagliflozin In Adults With Type 2 Diabetes Mellitus Taking Metformin. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053116	Studiendauer 8 Wochen
20	NCT02065791	Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065791	Unklare Kombinationstherapie, keine Ergebnisse
21	NCT02139943	A Study of Effects of Canagliflozin as Add-on Therapy to Insulin in the Treatment of Participants With Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139943	Falsche Patientenpopulation
22	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812	Falsche Vergleichstherapie
EU-CTR			
23	2007-006693-28	A Randomised, double blind, Placebo controlled, double dummy, parallel group, multicentre, dose ranging study in subjects with T2DM to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of orally admi.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006693-28	Studiendauer 12 Wochen

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
24	2009-009320-36	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36	Falsche Intervention
25	2009-012140-16	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012140-16	Ergebnisse nur nach 18 Woche verfügbar
26	2009-015883-32	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32	Falsche Intervention
27	2009-016525-34	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34	Falsche Intervention
28	2009-017136-40	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 Canagliflozin in the.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017136-40	Falsche Patientenpopulation
29	2009-018070-64	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64	Falsche Intervention
30	2010-024256-28	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024256-28	Studiendauer 18 Wochen, falsche Dosierung

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
31	2011-000400-17	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000400-17	Keine Ergebnisse verfügbar
32	2013-003050-25	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003050-25	Keine Ergebnisse verfügbar
33	2013-004494-28	A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Di.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004494-28	Keine Ergebnisse verfügbar
34	2010-020053-14	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Falsche Vergleichstherapie
WHO ICTRP			
35	EUCTR2007-006693-28-GB	A Randomised, double blind, Placebo controlled, double dummy, parallel group, multicentre, dose ranging study in subjects with T2DM to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of orally administered SGLT2 inhibitor JNJ-28431754 with Sitagliptin as a reference arm . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-006693-28-GB	Studiendauer 12 Wochen
36	EUCTR2009-009320-36-NO	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 With Glimepiride in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy The CANTATA-SU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Sulfonylurea) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-009320-36-NO	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
37	EUCTR2009-012140-16-GB	An Efficacy, Safety and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Potential Cardiovascular Risk Factors . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012140-16-GB	Ergebnisse (für HbA1c) nur nach 18 Wochen verfügbar, andere Ergebnisse auch später; keine Ergebnisse verfügbar
38	EUCTR2009-015883-32-LT	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 With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Diet and Exercise . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015883-32-LT	Falsche Intervention
39	EUCTR2009-016525-34-LV	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 Sitagliptin and Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. - The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV	Falsche Intervention
40	EUCTR2009-018070-64-FI	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 With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy - The CANTATA-MP Trial . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-018070-64-FI	Falsche Intervention
41	NCT02025907	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02025907	Keine Ergebnisse verfügbar
42	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00642278	Studiendauer 12 Wochen

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
43	NCT00707954	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TA-7284 in Type 2 Diabetic Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00707954	Studiendauer 15 Tage
44	NCT01022112	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study for TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01022112	Studiendauer 12 Wochen
45	NCT01064414	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Moderate Renal Impairment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01064414	Falsche Patientenpopulation
46	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106677	Falsche Intervention
47	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106690	Falsche Intervention
48	NCT01128985	A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study to Determine Blood Levels of JNJ-28431754 (Canagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01128985	Studiendauer 7 Tage
49	NCT01273558	A Study of Two Methods for Determining the Renal Threshold for Glucose in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01273558	Studiendauer 8 Tage, keine RCT
50	NCT01340664	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01340664	Studiendauer 18 Wochen; falsche Dosierung

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
51	NCT01381887	A Study to Evaluate the Effect of JNJ-28431754 (Canagliflozin) on Post-Meal Glucose in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01381887	Studiendauer 16 Wochen
52	NCT01381900	A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01381900	Studiendauer 18 Wochen
53	NCT01387737	Long-Term Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01387737	Falsche Vergleichstherapie
54	NCT01413204	Efficacy and Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01413204	Falsche Intervention
55	NCT01483781	A Study of the Effects of Canagliflozin on Plasma Volume in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01483781	Studiendauer 12 Wochen
56	NCT01512849	A Study to Evaluate the PK/PD and Safety of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Moderate Renal Impairment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01512849	Studiendauer 2 Wochen
57	NCT01809327	A Study to Evaluate the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01809327	Keine Ergebnisse verfügbar
58	NCT01939496	Evaluation of Blood Pressure Reduction, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Doses of Anti-hyperglycemic and Anti-hypertensive Agents . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01939496	Studiendauer 13 Wochen

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
59	NCT01989754	A Study of the Effects of Canagliflozin (JNJ-28431754) on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01989754	Keine Ergebnisse verfügbar
60	NCT02009488	Treatment Differences Between Canagliflozin and Placebo in Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02009488	Keine Ergebnisse verfügbar
61	EUCTR2013-005455-32-Outside-EU/EEA	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Canagliflozin in Older Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005455-32-Outside-EU/EEA	Keine RCT, falsche Patientenpopulation
62	NCT02000700	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Canagliflozin in Older Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02000700	Falsche Patientenpopulation
63	NCT02065791	Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02065791	Unklare Kombinationstherapie; keine Ergebnisse
64	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01137812	Falsche Vergleichstherapie
PharmNet.Bund - Clinical Trials (CT)			
65	2009-017136-40 - 4036074	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 Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Moderate Renal Impairment - 2009-017136-40 - 4036074 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Patientenpopulation

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
66	2009-009320-36 - 4035390	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 With Glimepiride in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy - 2009-009320-36 - 4035390 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Intervention
67	2009-012140-16 - 4035753	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ 28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - 2009-012140-16 - 4035753 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar
68	2009-018070-64 - 4036208	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 With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy - 2009-018070-64 - 4036208 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Intervention
69	2010-020053-14 - 4036447	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 Metformin and Sulphonylurea Therapy - 2010-020053-14 - 4036447 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Vergleichstherapie

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-39: Ausgeschlossene nicht relevante Registereinträge für indirekte Vergleiche

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00005669	Metformin to Treat Obesity in Children With Insulin Resistance. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005669	Falsche Patientenpopulation

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
2	NCT00015626	A Clinical Trial to Prevent the Complications of Insulin Resistance (Including Type-2 Diabetes). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015626	Falsche Patientenpopulation
3	NCT00032487	Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032487	Falsche Intervention
4	NCT00046462	Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046462	Falsche Intervention
5	NCT00063232	Treating Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) With Metformin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063232	Falsche Patientenpopulation
6	NCT00069836	Study Of AVANDAMET With Or Without Insulin In Type II Diabetes Mellitus Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069836	Falsche Vergleichstherapie
7	NCT00082381	Effect of AC2993 Compared With Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Also Using Combination Therapy With Sulfonylurea and Metformin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082381	Falsche Intervention
8	NCT00082407	Exenatide Compared With Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart in Patients With Type 2 Diabetes Using Sulfonylurea and Metformin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082407	Falsche Intervention
9	NCT00097279	Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 With Anti-Diabetic Drugs in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097279	Falsche Vergleichstherapie
10	NCT00097500	Effects of Exenatide and Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097500	Falsche Intervention
11	NCT00097877	Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097877	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
12	NCT00099619	Comparing Exenatide and Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Patients for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099619	Falsche Vergleichstherapie
13	NCT00108615	Effects of Insulin Sensitizers in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108615	Falsche Patientenpopulation
14	NCT00118937	Effect of Metformin in Patients With Type-1 Diabetes With Inadequate Glycaemic Control by Insulin and Diet. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118937	Falsche Patientenpopulation
15	NCT00118963	Effect of Repaglinide Versus Metformin Treatment in Non-Obese Patients With Type-2-Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118963	Falsche Vergleichstherapie
16	NCT00121966	South Danish Diabetes Study: Evaluation of the Antidiabetic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121966	Falsche Vergleichstherapie
17	NCT00135096	Insulin Glulisine Administered Pre-meal Versus Post-meal in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Glargine as Basal Insulin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135096	Falsche Vergleichstherapie
18	NCT00145379	The Effect of Metformin in Overweight Patients With Dysregulated Type 1 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145379	Falsche Patientenpopulation
19	NCT00150410	Demonstrate Exubera Works As Well As Avandia When Added To Sulfonylurea + Metformin In Controlling Glucose. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150410	Falsche Vergleichstherapie
20	NCT00174642	Opposing Step-by-step Insulin Reinforcement to Intensified Strategy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174642	Falsche Vergleichstherapie
21	NCT00184574	Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30, 50/50, and 30/70 in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184574	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
22	NCT00184626	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.. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184626	Falsche Vergleichstherapie
23	NCT00191464	Long-Term Effects of Insulin Plus Metformin Regimens on the Overall and Postprandial Glycemic Control of Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191464	Falsche Vergleichstherapie
24	NCT00263965	ARAMIS: Actions of tesaglitazaR on fAt Metabolism and Insulin Sensitivity. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263965	Falsche Intervention
25	NCT00272064	ELEONOR STUDY: Insulin Glulisine in Type 2 Diabetes Mellitus.. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272064	Falsche Intervention
26	NCT00282451	Effect of Biphasic Insulin Compared to Biphasic Insulin Combined With Insulin Aspart, With or Without Metformin in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00282451	Falsche Vergleichstherapie
27	NCT00283049	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283049	Falsche Intervention
28	NCT00313001	Effects of Biphasic Insulin Aspart 70/30 vs. Exenatide in Type 2 Diabetes Patients Not Reaching Blood Glucose Targets on Metformin and a Sulfonylurea.. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313001	Falsche Vergleichstherapie
29	NCT00331851	Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331851	Falsche Vergleichstherapie
30	NCT00332488	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00332488	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
31	NCT00347100	Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00347100	Falsche Patientenpopulation
32	NCT00348712	Efficacy and Safety of Inhaled Pre-prandial Human Insulin in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348712	Falsche Vergleichstherapie
33	NCT00357370	A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357370	Falsche Vergleichstherapie
34	NCT00358124	Insulin Glargine v Rosiglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Therapy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358124	Falsche Vergleichstherapie
35	NCT00360698	Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360698	Falsche Intervention
36	NCT00362765	Fenofibrate and Metformin Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetics Study. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362765	Falsche Vergleichstherapie
37	NCT00366301	The LANCET Trial: A Trial of Long-acting Insulin Injection to Reduce C-reactive Protein in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00366301	Falsche Vergleichstherapie
38	NCT00375388	The HOME Trial: Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects, a Randomized Controlled Trial. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375388	Falsche Vergleichstherapie
39	NCT00384215	Insulin Glargine [rDNA Origin] Injection vs Pioglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Monotherapy With Sulfonylurea or Metformin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384215	Falsche Vergleichstherapie
40	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
41	NCT00400231	The Fenofibrate and Metformin for Atherogenic Dyslipidemia (FAMA) Study. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00400231	Falsche Intervention
42	NCT00402909	Safety and Efficacy of Nateglinide in Patients With Type 2 Diabetes Already Taking Insulin Glargine, Metformin and/or Pioglitazone or Rosiglitazone. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402909	Falsche Intervention
43	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511	Falsche Intervention
44	NCT00427154	Effect of Inhaled Pre-prandial Human Insulin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427154	Falsche Vergleichstherapie
45	NCT00434954	Effect of Exenatide Plus Metformin vs. Insulin Aspart Plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434954	Falsche Vergleichstherapie
46	NCT00443755	Effect of Insulin Sensitizer Therapy on Atherothrombotic and Inflammatory Profiles Associated With Insulin Resistance. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443755	Falsche Intervention
47	NCT00469092	Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Versus Insulin Glargine Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469092	Falsche Patientenpopulation
48	NCT00469586	Efficacy and Safety of Inhaled Insulin Compared to Metformin and Glimepiride in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469586	Keine Ergebnisse verfügbar; abgebrochen
49	NCT00474838	Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474838	Keine Ergebnisse verfügbar
50	NCT00494312	Safety Study of Pioglitazone Compared To Glyburide on Liver Function. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494312	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
51	NCT00519142	Mitiglinide in Combination With Metformin vs. Metformin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519142	Falsche Intervention
52	NCT00544518	Impact of Benfluorex Versus Metformin on Glucose Control and Insulin Secretion in Chinese Type 2 Diabetic Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544518	Falsche Intervention
53	NCT00562172	Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562172	Keine Ergebnisse verfügbar
54	NCT00592969	Efficacy and Safety of Metformin Plus Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592969	Falsche Vergleichstherapie
55	NCT00598793	Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes Failing OAD Therapy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598793	Falsche Vergleichstherapie
56	NCT00605475	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ACZ885 in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605475	Falsche Intervention
57	NCT00611884	Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611884	Falsche Vergleichstherapie
58	NCT00613951	Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Biphasic Insulin Aspart 30, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613951	Falsche Vergleichstherapie
59	NCT00614055	Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614055	Falsche Vergleichstherapie
60	NCT00619697	Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619697	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
61	NCT00624364	Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 With Metformin in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00624364	Falsche Vergleichstherapie
62	NCT00627445	Effect of Biphasic Insulin Aspart 50 on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627445	Falsche Vergleichstherapie
63	NCT00631007	A Placebo Controlled Safety and Efficacy Study of INT131 Besylate in Type 2 Diabetes, With an Active Comparator. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631007	Falsche Intervention
64	NCT00641056	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). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641056	Falsche Vergleichstherapie
65	NCT00641407	Bedtime Insulins and Oral Antihyperglycemic Drugs in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641407	Falsche Vergleichstherapie
66	NCT00653302	Phenotype Evaluation in Insulin Naive Patients Using Lantus (Insulin Glargine). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653302	Falsche Vergleichstherapie
67	NCT00657943	The Copenhagen Insulin and Metformin Therapy Trial. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657943	Falsche Vergleichstherapie
68	NCT00667732	How Glargine Insulin, Oral Diabetes Medications and Exenatide May Improve Blood Sugar Control and Weight Gain in Type 2 Diabetics. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667732	Falsche Intervention
69	NCT00669864	Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 Combined With Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669864	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
70	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibitor-Mediated Enhancement of the Activity of the Entero-Insular Axis. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683735	Falsche Intervention
71	NCT00708578	Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708578	Falsche Vergleichstherapie
72	NCT00715624	GLP-1 Agonist AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Basal Insulin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715624	Falsche Intervention
73	NCT00723307	Carotid Atherosclerosis: METformin for Insulin ResistAnce Study. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723307	Falsche Intervention
74	NCT00751114	Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114	Falsche Vergleichstherapie
75	NCT00755287	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.. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755287	Falsche Vergleichstherapie
76	NCT00755846	Safety and Efficacy Study of Alogliptin on Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes.. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755846	Falsche Intervention
77	NCT00757588	Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757588	Falsche Intervention
78	NCT00765817	Addition Of Exenatide To Insulin Glargine In Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765817	Falsche Intervention
79	NCT00767000	Dose Range Finding Study of MK-0941 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Insulin (MK-0941-007 AM3 EXT1 AM1)(TERMINATED). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00767000	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
80	NCT00770445	Efficacy of Pioglitazone and Metformin on Cardiovascular Risk in Subjects With Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus.. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770445	Falsche Intervention
81	NCT00783744	Insulin Glargine Combination Therapies in Type II Diabetics. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783744	Falsche Vergleichstherapie
82	NCT00789191	Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191	Falsche Vergleichstherapie
83	NCT00807092	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807092	Falsche Vergleichstherapie
84	NCT00814294	Study of Two Doses of Oral HDV-Insulin and Placebo With Background Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814294	Falsche Vergleichstherapie
85	NCT00835861	Effectiveness of Metformin Compared to Insulin in Pregnant Women With Mild Preexisting or Early Gestational Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835861	Falsche Patientenpopulation
86	NCT00851903	Evaluation of Insulin Glargine in Combination With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients: EASIE Extension Trial. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851903	Falsche Vergleichstherapie
87	NCT00856986	The Effect of Insulin Detemir in Combination With Liraglutide and Metformin Compared to Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856986	Falsche Vergleichstherapie
88	NCT00857870	Insulin Glargine First Line vs Metformin in Type 2 Diabetic Subjects. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857870	Falsche Vergleichstherapie
89	NCT00900146	Dose Finding, Safety and Efficacy of Monthly Subcutaneous Canakinumab Administration in Metformin Monotherapy Treated Type 2 Diabetic Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900146	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
90	NCT00909480	Effect of Insulin Detemir and Insulin Glargine on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909480	Falsche Vergleichstherapie
91	NCT00913367	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. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913367	Falsche Intervention
92	NCT00940797	Effect of DMMET-01 on Insulin Sensitivity in Naive Type 2 Diabetes Patients (CLAMP). clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940797	Falsche Intervention
93	NCT00942318	Efficacy of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Basal-bolus Multiple Daily Injections Regimen in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942318	Falsche Vergleichstherapie
94	NCT00948324	Effect of Intensive Therapy Associated With CSII on β -cell Function With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00948324	Falsche Vergleichstherapie
95	NCT00960661	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. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960661	Falsche Vergleichstherapie
96	NCT00965549	Comparison of a Basal Plus One Insulin Regimen With a Biphasic Insulin Regimen in Type 2 Diabetes Patients. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965549	Falsche Vergleichstherapie
97	NCT00970528	Glucose Reduction by Early Acarbose Treatment in Basal Insulin. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00970528	Falsche Intervention
98	NCT00971243	Efficacy and Safety of MP-513 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971243	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
99	NCT00972283	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart With/Without Metformin and With/Without Pioglitazone in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972283	Falsche Vergleichstherapie
100	NCT00975286	24-week Treatment With Lixisenatide in Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Metformin and Insulin Glargine. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975286	Falsche Vergleichstherapie
101	NCT00990444	A Two Part Study of Peroral Insulin in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990444	Falsche Vergleichstherapie
102	NCT01003184	Efficacy of Once-Weekly Exenatide Versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003184	Falsche Vergleichstherapie
103	NCT01009580	Comparison of NN5401 With Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009580	Falsche Vergleichstherapie
104	NCT01035528	Can Insulin Glargine Improve Myocardial Function in Patients With T2D and Coronary Artery Disease (CAD). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035528	Falsche Vergleichstherapie
105	NCT01045707	Comparison of NN5401 Versus Insulin Glargine, Both Combined With Metformin Treatment, in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045707	Falsche Vergleichstherapie
106	NCT01051011	A Study to Compare Taspoglutide and Insulin Glargine in Insulin-Na ⁺ -ve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051011	Falsche Intervention
107	NCT01065298	Efficacy Of Autologous Bone Marrow Derived Stem Cell Transplantation In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus-2. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065298	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
108	NCT01068652	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068652	Falsche Vergleichstherapie
109	NCT01068860	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068860	Falsche Intervention
110	NCT01075282	A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282	Falsche Vergleichstherapie
111	NCT01084005	Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084005	Falsche Intervention
112	NCT01087866	Metformin Versus Insulin in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087866	Falsche Patientenpopulation
113	NCT01090752	Renal and Hormonal Effects of Pioglitazone. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090752	Falsche Intervention
114	NCT01095822	Effects of Valsartan and Aliskiren on Hemostatic Indices in Hypertensive Diabetics. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095822	Falsche Intervention
115	NCT01099137	Effect of Vildagliptin in Type 2 Diabetes Treated With Sulphonylurea and Metformin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099137	Falsche Intervention
116	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099618	Falsche Patientenpopulation

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
117	NCT01123980	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123980	Falsche Vergleichstherapie
118	NCT01175824	Comparison of the Efficacy and Safety of Two Insulin Intensification Strategies. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175824	Falsche Vergleichstherapie
119	NCT01181674	Remission Evaluation of Metabolic Interventions in Type 2 Diabetes (REMIT Pilot Trial). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181674	Falsche Vergleichstherapie
120	NCT01203111	Intensive Insulin Glulisine Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin and Oral Glucose-lowering Drugs. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203111	Falsche Vergleichstherapie
121	NCT01206647	Investigation of a Switch From Insulin Therapy to a Metformin & Saxagliptin Combination in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206647	Falsche Vergleichstherapie
122	NCT01206712	Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206712	Keine RCT
123	NCT01215331	Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215331	Falsche Patientenpopulation
124	NCT01224366	Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224366	Falsche Vergleichstherapie
125	NCT01232491	Impact of Dietary Intervention on Weight Change in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232491	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
126	NCT01240785	Metformin Versus Insulin in Gestational Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240785	Falsche Patientenpopulation
127	NCT01249677	Chronic Reduction of Fasting Glycaemia With Insulin Glargine Improves First and Second Phase Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01249677	Falsche Vergleichstherapie
128	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996	Keine Ergebnisse verfügbar
129	NCT01278160	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278160	Falsche Vergleichstherapie
130	NCT01306214	Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306214	Falsche Intervention
131	NCT01334125	Adjunctive Metformin Therapy in Double Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334125	Falsche Intervention
132	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336322	Falsche Intervention
133	NCT01336751	Lantus Versus Humalog Mix as add-on Therapy in Type Diabetes Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Treatment. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336751	Falsche Vergleichstherapie
134	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717	Falsche Intervention
135	NCT01356381	Study to Assess the Effect of 24 Weeks of Treatment With Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356381	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
136	NCT01388361	Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361	Falsche Vergleichstherapie
137	NCT01392573	A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392573	Falsche Vergleichstherapie
138	NCT01396564	Pioglitazone and Metformin in Diabetic Children. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396564	Falsche Intervention
139	NCT01399645	Study of Liraglutide Versus Insulin on Liver Fat Fraction in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399645	Falsche Vergleichstherapie
140	NCT01417897	Human Insulin Analogs: Evaluation of Inflammatory mRNA Expression of Macrophages and Endothelial Function of Short-acting Insulin - HERMES Pilot Study. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01417897	Falsche Vergleichstherapie
141	NCT01427920	Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Individually Adjusted by the Subject and the Trial Physician, Respectively, Both Combined With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427920	Falsche Vergleichstherapie
142	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260 AM4). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462266	Falsche Vergleichstherapie
143	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term β -cell Function. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471808	Falsche Vergleichstherapie
144	NCT01472432	DPP IV Inhibition Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472432	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
145	NCT01474018	QR-Bromocriptine as an Adjunct to Insulin and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474018	Falsche Vergleichstherapie
146	NCT01476475	Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Combination Versus Insulin Glargine Alone on Top of Metformin in Type 2 Diabetic Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476475	Falsche Vergleichstherapie
147	NCT01486966	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486966	Falsche Intervention
148	NCT01499082	Comparison of a New Formulation of Insulin Glargine With Lantus in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Basal Plus Mealtime Insulin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499082	Falsche Vergleichstherapie
149	NCT01513590	A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BAsp 30 in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513590	Falsche Vergleichstherapie
150	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674	Falsche Vergleichstherapie
151	NCT01524705	FLuctuATion Reduction With inSULin and Glp-1 Added together (FLAT-SUGAR). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524705	Falsche Vergleichstherapie
152	NCT01582230	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582230	Falsche Intervention
153	NCT01589445	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589445	Keine RCT

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
154	NCT01589653	Comparing Patient-adjusted Versus Physician-adjusted Titration of BIAsp 30 Combined With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589653	Falsche Vergleichstherapie
155	NCT01590797	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). clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590797	Falsche Intervention
156	NCT01596504	Pharmacodynamic Effects of Lixisenatide Compared to Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Not Adequately Controlled With Insulin Glargine With or Without Metformin. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596504	Falsche Vergleichstherapie
157	NCT01617434	The Effect of Liraglutide Versus Placebo When Added to Basal Insulin Analogues With or Without Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617434	Falsche Intervention
158	NCT01618162	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. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162	Falsche Intervention
159	NCT01632163	Assessment of the Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Basal Insulin +/- Metformin. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632163	Falsche Vergleichstherapie
160	NCT01648582	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582	Falsche Intervention
161	NCT01664247	The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664247	Falsche Vergleichstherapie
162	NCT01682759	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). clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682759	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
163	NCT01690091	Cardioprotective and Metabolic Effects of Metformin in Patients With Heart Failure and Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690091	Falsche Intervention
164	NCT01717911	β-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717911	Falsche Vergleichstherapie
165	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718093	Falsche Patientenpopulation
166	NCT01729403	A Study of The Effect of Alogliptin on Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Inadequately Controlled With Metformin. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729403	Falsche Intervention
167	NCT01755156	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 AM4). clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755156	Falsche Patientenpopulation
168	NCT01755468	Early Intermittent Intensive Insulin Therapy as an Effective Treatment of Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755468	Falsche Patientenpopulation
169	NCT01756105	Efficacy of Metformin in Achieving Glycaemia Goals as Recommended for the Treatment of Gestational Diabetes in Non Obese Women. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756105	Falsche Patientenpopulation
170	NCT01757587	Evaluation of Galvus (Vildagliptin) Efficacy Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes, Inadequately Controlled by Metformin and Basal Insulin, This One Having Been Properly Titrated. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757587	Falsche Intervention
171	NCT01759823	Cultured Mesenchymal Stem Cell Transplantation in T2DM. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01759823	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
172	NCT01760447	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-289 AM2). clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760447	Falsche Patientenpopulation
173	NCT01765946	Metformin and Longevity Genes in Prediabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765946	Falsche Patientenpopulation
174	NCT01768559	Efficacy and Safety of Lixisenatide Versus Insulin Glulisine on Top of Insulin Glargine With or Without Metformin in Type 2 Diabetic Patients. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768559	Falsche Patientenpopulation
175	NCT01775813	The Health Influences of Puberty (HIP) Study. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775813	Falsche Patientenpopulation
176	NCT01779362	RISE Adult Medication Study. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779362	Falsche Intervention
177	NCT01779375	RISE Pediatric Medication Study. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779375	Falsche Patientenpopulation
178	NCT01786707	Autologous Stem Cell and Hyperbaric Oxygen Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786707	Falsche Intervention
179	NCT01799057	The Effects of Metformin on Functional Capacity in Individuals With Peripheral Artery Disease-Related Intermittent Claudication and Abnormal Glucose Metabolism. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799057	Falsche Patientenpopulation
180	NCT01804049	Metformin and Muscle in Insulin-resistant Older Veterans. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804049	Falsche Patientenpopulation
181	NCT01808690	EMERALD: Effects of Metformin on Cardiovascular Function in Adolescents With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808690	Falsche Patientenpopulation

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
182	NCT01813929	Effect of Metformin on Vascular and Mitochondrial Function in Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813929	Falsche Patientenpopulation
183	NCT01819129	Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination With Insulin Glargine and Metformin in Adults With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01819129	Falsche Vergleichstherapie
184	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845831	Falsche Vergleichstherapie
185	NCT01849289	A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849289	Falsche Vergleichstherapie
186	NCT01850615	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850615	Falsche Vergleichstherapie
187	NCT01855763	Metformin Treatment in Gestational Diabetes and Noninsulin Dependent Diabetes in Pregnancy in a Developing Country. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855763	Falsche Patientenpopulation
188	NCT01856907	Sitagliptin + Metformin Compared to Metformin Monotherapy and Placebo in Women With a Recent GDM. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856907	Falsche Intervention
189	NCT01868542	A Trial Comparing the Glycaemic Control of Levemir [®] 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 Other Anti-diabetic Drugs (OADs). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868542	Falsche Vergleichstherapie
190	NCT01871558	Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871558	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
191	NCT01889667	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Oral Bedtime Doses of ORMD-0801 in Adult Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889667	Falsche Vergleichstherapie
192	NCT01892020	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. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892020	Falsche Vergleichstherapie
193	NCT01915550	Metformin as Adjuvant to Insulin Therapy in Insulin-resistant Diabetes Mellitus With Pregnancy. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915550	Falsche Patientenpopulation
194	NCT01952145	A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952145	Falsche Vergleichstherapie; Keine Ergebnisse verfügbar
195	NCT01966978	The Effect of Simple Basal Insulin Titration, Metformin Plus Liraglutide for Type 2 Diabetes With Very Elevated HbA _{1c} - The SIMPLE Study. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966978	Falsche Vergleichstherapie; Keine Ergebnisse verfügbar
196	NCT02002221	Study of Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Insulin Therapy in T2DM Patients. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002221	Falsche Vergleichstherapie; Keine Ergebnisse verfügbar
197	NCT02027753	Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Control on DPP-4 Inhibitor Therapy. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027753	Falsche Vergleichstherapie; Keine Ergebnisse verfügbar
198	NCT02029846	Glycemia in Diabetic Elders Trial. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029846	Falsche Vergleichstherapie; Keine Ergebnisse verfügbar
199	NCT01087567	INSPIRE Diabetes Study: Basal Bolus Insulin as Primary Treatment of Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087567	Falsche Vergleichstherapie (+Glitazone); Keine Ergebnisse verfügbar
200	NCT01117350	Efficacy Assessment of Insulin Glargine Versus Liraglutide After Oral Agents Failure. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117350	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
201	NCT01365507	Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes Using Two Dosing Regimens. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365507	Falsche Vergleichstherapie
202	NCT01485614	Study to Assess Safety & Efficacy of Sitagliptin as Initial Monotherapy for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Participants (MK-0431-083). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485614	Falsche Patientenpopulation
203	NCT02033876	Ursodiol on Insulin Sensitivity, Gastric Emptying and Body Weight With Type 2 Diabetes on Metformin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033876	Falsche Intervention
204	NCT02033889	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). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889	Falsche Intervention
205	NCT02036515	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). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Falsche Intervention
206	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIabetes (LYDIA). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054	Falsche Intervention
207	NCT02045290	Insulin Clamp Ancillary Study for Assessment of Insulin Resistance. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045290	Falsche Patientenpopulation
208	NCT02058147	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058147	Falsche Intervention
209	NCT02058160	Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058160	Falsche Intervention; falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
210	NCT02061969	ADA Linagliptin in Long Term Care. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061969	Falsche Intervention; falsche Vergleichstherapie
211	NCT02072096	A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096	Falsche Intervention
212	NCT02080377	A Feasibility Study Looking at the Use of Glibenclamide and metfoRmin Versus stAndard Care in gEstational diabeteS. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080377	Falsche Patientenpopulation
213	NCT02097342	Effect of Linagliptin on Insulin Sensitivity and Pancreatic Beta Cell Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097342	Falsche Intervention
214	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Falsche Intervention
215	NCT02100475	A Trial Comparing Sequential Addition of Insulin Aspart Versus Further Dose Increase With Insulin Degludec/Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus, Previously Treated With Insulin Degludec/Liraglutide and Metformin and in Need of Further Intensification. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100475	Falsche Vergleichstherapie
216	NCT02104804	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104804	Falsche Intervention
217	NCT02128932	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128932	Falsche Intervention
218	NCT02129985	Effect on Beta Cell Function and Glycaemic Control After Insulin and Exenatide Sequential Therapy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129985	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
219	NCT02131272	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 Antidiabetic Drug(s) With or Without Basal Insulin. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131272	Falsche Patientenpopulation
EU CTR			
220	2004-000312-93	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93	Keine Ergebnisse verfügbar
221	2004-000348-25	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000348-25	Keine Ergebnisse verfügbar
222	2004-000349-40	Efficacy of Exenatide Compared with Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Using Metformin or Sulfonylurea for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000349-40	Keine Ergebnisse verfügbar
223	2004-000350-24	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000350-24	Keine Ergebnisse verfügbar
224	2004-000514-38	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000514-38	Keine Ergebnisse verfügbar
225	2004-000577-65	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000577-65	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
226	2004-001258-94	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001258-94	Keine Ergebnisse verfügbar
227	2004-001287-49	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001287-49	Keine Ergebnisse verfügbar
228	2004-002036-25	Comparison of three therapeutic strategies for treating type 2 diabetes mellitus patients poorly controlled with basal insulin associated with oral antidiabetic drugs.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002036-25	Keine Ergebnisse verfügbar
229	2004-002136-25	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002136-25	Keine Ergebnisse verfügbar
230	2004-002159-16	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16	Keine Ergebnisse verfügbar
231	2004-002455-13	Vergleich der Effektivität von Insulin Aspart und Normalinsulin bei Typ 2 Diabetikern hinsichtlich des postprandialen Stoffwechsels während zwei aufeinanderfolgender Mahlzeiten. Die Huckepack Studie. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002455-13	Keine Ergebnisse verfügbar
232	2004-002549-11	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002549-11	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
233	2004-002550-56	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002550-56	Keine Ergebnisse verfügbar
234	2004-002757-31	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002757-31	Keine Ergebnisse verfügbar
235	2004-002778-50	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002778-50	Keine Ergebnisse verfügbar
236	2004-004529-84	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004529-84	Keine Ergebnisse verfügbar
237	2005-000093-50	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50	Keine Ergebnisse verfügbar
238	2005-000407-34	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34	Keine Ergebnisse verfügbar
239	2005-000461-18	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000461-18	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
240	2005-000899-40	ASSESSMENT OF EFFECTS OF A 12-MONTH TREATMENT WITH METFORMIN ON INSULIN ACTION AND SECRETION IN WOMEN WITH PRIOR GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (GDM). EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000899-40	Keine Ergebnisse verfügbar
241	2005-001038-34	STUDY OF PITAVASTATIN 4 MG vs. ATORVASTATIN 20 MG (FOLLOWING UP-TITRATION) IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND COMBINED DYSLIPIDEMIA. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001038-34	Keine Ergebnisse verfügbar
242	2005-002199-14	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002199-14	Keine Ergebnisse verfügbar
243	2005-002614-38	COMPARISON OF TWO THERAPEUTIC STRATEGIES FOR TREATING TYPE 2 DIABETIC PATIENTS POORLY CONTROLLED WITH BASAL INSULIN ASSOCIATED WITH ORAL ANTIDIABETIC DRUGS: 6-MONTH PROOF OF CONCEPT STUDY. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002614-38	Keine Ergebnisse verfügbar
244	2005-002908-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002908-42	Keine Ergebnisse verfügbar
245	2005-003415-71	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003415-71	Falsche Intervention
246	2005-003417-32	Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metf.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003417-32	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
247	2005-003760-38	Effect of three doses of nasal glp-1 versus placebo on postprandial hyperglycaemia in type 2 diabetes.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003760-38	Keine Ergebnisse verfügbar
248	2005-003869-17	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003869-17	Keine Ergebnisse verfügbar
249	2005-004032-48	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004032-48	Keine Ergebnisse verfügbar
250	2005-004268-21	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004268-21	Keine Ergebnisse verfügbar
251	2005-004597-24	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004597-24	Keine Ergebnisse verfügbar
252	2005-004671-38	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004671-38	Keine Ergebnisse verfügbar
253	2005-004672-20	A Long-Term, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety of SYR110322 (SYR-322) in Subjects with Type 2 Diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004672-20	Keine Ergebnisse verfügbar
254	2005-004748-30	Therapeutic implications of the effects of oral hypoglycaemic therapy on the enteroinsular axis in type 2 diabetes.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004748-30	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
255	2005-004963-42	Estudio DURABLE: Evaluación de la DURAbilidad de la eficacia de insulina Basal frente a insulina Lispro de baja mEzclaDurabilidad de la insulina lispro de baja mezcla (insulina lispro LM) administr.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004963-42	Keine Ergebnisse verfügbar
256	2005-005448-21	Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005448-21	Keine Ergebnisse verfügbar
257	2005-006060-63	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006060-63	Keine Ergebnisse verfügbar
258	2006-000006-23	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000006-23	Keine Ergebnisse verfügbar
259	2006-000305-35	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000305-35	Keine Ergebnisse verfügbar
260	2006-000324-13	TARGET GLYCEMIC CONTROL AND THE INCIDENCE OF DOCUMENTED SYMPTOMATIC HYPOGLYCEMIA IN INSULIN NAÏVE SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES FAILING ON ORAL HYPOGLYCEMIC AGENT(S) AND TREATED WITH LANTUS (INSUL.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000324-13	Keine Ergebnisse verfügbar
261	2006-000694-30	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000694-30	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
262	2006-000725-54	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000725-54	Keine Ergebnisse verfügbar
263	2006-000796-15	Inhaled pre-prandial human insulin with the AERx [®] iDMS plus metformin versus rosiglitazone plus metformin in type 2 diabetes: a 26-week, open-label, multicentre, randomised, parallel trial to inves.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000796-15	Keine Ergebnisse verfügbar
264	2006-000924-15	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000924-15	Keine Ergebnisse verfügbar
265	2006-001138-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001138-42	Keine Ergebnisse verfügbar
266	2006-001219-31	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001219-31	Keine Ergebnisse verfügbar
267	2006-001240-30	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001240-30	Keine Ergebnisse verfügbar
268	2006-001275-38	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001275-38	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
269	2006-001335-22	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001335-22	Keine Ergebnisse verfügbar
270	2006-001392-37	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001392-37	Keine Ergebnisse verfügbar
271	2006-001843-74	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001843-74	Keine Ergebnisse verfügbar
272	2006-001938-41	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001938-41	Keine Ergebnisse verfügbar
273	2006-001982-41	An evaluation of the safety and effectiveness of combination therapy using the thiazolidinedione pioglitazone alongside insulin in type 2 diabetes mellitus.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001982-41	Keine Ergebnisse verfügbar
274	2006-002157-79	“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”. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002157-79	Keine Ergebnisse verfügbar
275	2006-002245-36	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002245-36	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
276	2006-002311-27	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002311-27	Keine Ergebnisse verfügbar
277	2006-002354-30	Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002354-30	Keine Ergebnisse verfügbar
278	2006-002466-19	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002466-19	Keine Ergebnisse verfügbar
279	2006-002519-28	Ensayo PRIME DT2: Regímenes prandiales-basales de Insulina para mejorar la glucemia post-pandrial en Diabetes Tipo 2.Comparación de dos enfoques con terapia basal y en bolo en pacientes con Diabete.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002519-28	Keine Ergebnisse verfügbar
280	2006-002544-28	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). EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002544-28	Keine Ergebnisse verfügbar
281	2006-002794-51	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002794-51	Keine Ergebnisse verfügbar
282	2006-002847-96	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002847-96	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
283	2006-002848-28	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002848-28	Keine Ergebnisse verfügbar
284	2006-002950-32	Long term effects of DPP-IV inhibitor treatment on the secretion and action of the incretin hormones in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002950-32	Keine Ergebnisse verfügbar
285	2006-003076-35	Treatment Strategies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Achieving Glycemic Control while on Therapy with Premixed Insulin Analogues and Metformin: A Comparison of Insulin Lispro MM Inte.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003076-35	Keine Ergebnisse verfügbar
286	2006-003138-13	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003138-13	Keine Ergebnisse verfügbar
287	2006-003269-15	Impact of exercise training and insulin treatment in patients with type 2 diabetes treated with metformin. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003269-15	Keine Ergebnisse verfügbar
288	2006-003288-29	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003288-29	Keine Ergebnisse verfügbar
289	2006-004421-28	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004421-28	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
290	2006-004455-37	Effects of a Pioglitazone/ Metformin Fixed Combination in Comparison to Metformin in Combination with Glimpiride on Diabetic Dyslipidemia. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004455-37	Keine Ergebnisse verfügbar
291	2006-004623-12	Inhaled human insulin with the AERx [®] iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes: an eighteen-week, open-label, multicentre, rando.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004623-12	Keine Ergebnisse verfügbar
292	2006-004662-14	Randomized, controlled, parallel-group study to investigate the clinical effectiveness of early insulin treatment in patients with latent autoimmune diabetes in adults [LADA]. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004662-14	Keine Ergebnisse verfügbar
293	2006-004695-12	A Dose-Ranging Study of GSK189075 versus Placebo in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Subjects taking Metformin.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004695-12	Keine Ergebnisse verfügbar
294	2006-004763-57	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004763-57	Keine Ergebnisse verfügbar
295	2006-005047-28	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005047-28	Keine Ergebnisse verfügbar
296	2006-005051-15	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin (MK-0431) to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inade.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005051-15	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
297	2006-005127-42	Effect of Prandial Treatment with Insulin Glulisine compared to Regular Human Insulin on Postprandial Endothelial Function and Microvascular Stress in Type 2 Diabetic Patients. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005127-42	Keine Ergebnisse verfügbar
298	2006-005192-18	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18	Keine Ergebnisse verfügbar
299	2006-005331-25	A study to examine the influence of repaglinide on the 'incretin effect' and oxidative damage associated with postprandial. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005331-25	Keine Ergebnisse verfügbar
300	2006-005385-39	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005385-39	Keine Ergebnisse verfügbar
301	2006-005772-41	LIMIT: Lowering the Incidence of vascular complications with Metformin in patients with Impaired glucose tolerance and a recent TIA or minor ischemic stroke: a phase 2, randomized, controlled trial. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005772-41	Keine Ergebnisse verfügbar
302	2006-005969-18	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005969-18	Keine Ergebnisse verfügbar
303	2006-006025-73	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006025-73	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
304	2006-006092-21	Effect on glycaemic control of liraglutide or exenatide added to metformin, sulphonylurea or a combination of both in subjects with type 2 diabetes A 26-week randomised, open-label, active compara.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006092-21	Keine Ergebnisse verfügbar
305	2006-006589-41	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006589-41	Keine Ergebnisse verfügbar
306	2006-007031-27	Effects of insulin treatment on postprandial platelet activation in patients with NIDDM: a placebo-controlled dose-response study with insulin aspart (Novorapid®). EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007031-27	Keine Ergebnisse verfügbar
307	2007-000019-27	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000019-27	Keine Ergebnisse verfügbar
308	2007-000031-26	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000031-26	Falsche Intervention
309	2007-000145-35	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35	Keine Ergebnisse verfügbar
310	2007-000240-27	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000240-27	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
311	2007-000353-65	Weight gain, eating patterns, and development of body composition during initiation of basal insulin therapy: a comparison of insulin detemir and insulin glargine. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000353-65	Keine Ergebnisse verfügbar
312	2007-000486-38	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000486-38	Keine Ergebnisse verfügbar
313	2007-000538-37	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000538-37	Keine Ergebnisse verfügbar
314	2007-000755-33	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33	Keine Ergebnisse verfügbar
315	2007-001257-25	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001257-25	Keine Ergebnisse verfügbar
316	2007-001691-36	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001691-36	Keine Ergebnisse verfügbar
317	2007-001922-28	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001922-28	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
318	2007-002150-39	The COMPLETE T2D Trial: COMPARison of Insulin Lispro Protamine Suspension and DETEmir in Type 2 Diabetes Mellitus: Treat-to-Target Comparison of Two Basal Insulin Analogs (Insulin Lispro Protamine.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002150-39	Keine Ergebnisse verfügbar
319	2007-002218-21	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002218-21	Keine Ergebnisse verfügbar
320	2007-002418-20	Estudio PERSISTENT: Estudio prospectivo y aleatorizado en el que se compara la suspensión de insulina lispro con protamina con la insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben medi.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002418-20	Keine Ergebnisse verfügbar
321	2007-002450-28	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002450-28	Keine Ergebnisse verfügbar
322	2007-002457-24	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002457-24	Keine Ergebnisse verfügbar
323	2007-002462-35	A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, all in combination with metf.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002462-35	Keine Ergebnisse verfügbar
324	2007-002476-33	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002476-33	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
325	2007-002957-22	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002957-22	Keine Ergebnisse verfügbar
326	2007-003085-17	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003085-17	Keine Ergebnisse verfügbar
327	2007-003370-26	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003370-26	Keine Ergebnisse verfügbar
328	2007-003393-25	. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003393-25	Keine Ergebnisse verfügbar
329	2007-003430-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003430-42	Keine Ergebnisse verfügbar
330	2007-003937-17	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-.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003937-17	Keine Ergebnisse verfügbar
331	2007-003956-12	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003956-12	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
332	2007-003998-55	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55	Keine Ergebnisse verfügbar
333	2007-004052-37	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004052-37	Keine Ergebnisse verfügbar
334	2007-004137-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004137-42	Keine Ergebnisse verfügbar
335	2007-004585-40	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004585-40	Keine Ergebnisse verfügbar
336	2007-004833-40	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004833-40	Keine Ergebnisse verfügbar
337	2007-004837-41	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004837-41	Keine Ergebnisse verfügbar
338	2007-004864-29	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004864-29	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
339	2007-005061-36	Comparación de un régimen de insulina lispro premezclada (proporción baja, 25/75; y proporción media, 50/50) con un régimen de inyecciones separadas de insulina basal y en bolos, en pacientes con d.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005061-36	Keine Ergebnisse verfügbar
340	2007-005220-33	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33	Keine Ergebnisse verfügbar
341	2007-005263-97	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005263-97	Keine Ergebnisse verfügbar
342	2007-005317-19	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005317-19	Keine Ergebnisse verfügbar
343	2007-005534-36	The effect of Exenatide on satiety, metabolic parameters and regional brain activation in response to nutrient ingestion in Type 2 diabetes.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005534-36	Keine Ergebnisse verfügbar
344	2007-005744-24	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005744-24	Keine Ergebnisse verfügbar
345	2007-005880-80	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005880-80	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
346	2007-005881-11	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11	Keine Ergebnisse verfügbar
347	2007-005883-28	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005883-28	Keine Ergebnisse verfügbar
348	2007-006074-28	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006074-28	Keine Ergebnisse verfügbar
349	2007-006095-11	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Keine Ergebnisse verfügbar
350	2007-006109-26	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006109-26	Keine Ergebnisse verfügbar
351	2007-006640-22	Superioridad de insulina glargina Lantus frente a NPH: “Tratar hasta alcanzar la Normoglucemia”. Comparación del efecto de insulina glargina vs insulina NPH en pacientes con diabetes mellitus de t.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006640-22	Keine Ergebnisse verfügbar
352	2007-006665-33	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006665-33	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
353	2007-006706-14	Impact of Pioglitazone, Metformin and the combination of both on cardiovascular risk in insulin-treated patients with Type 2 diabetes – The PIOcomb Study. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006706-14	Keine Ergebnisse verfügbar
354	2007-007118-12	TRATAMIENTO CON METFORMINA EN NIÑOS OBESOS NO DIABÉTICOS CON HIPERINSULINEMIA. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007118-12	Keine Ergebnisse verfügbar
355	2007-007198-21	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007198-21	Keine Ergebnisse verfügbar
356	2007-007540-10	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10	Keine Ergebnisse verfügbar
357	2007-007588-26	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007588-26	Keine Ergebnisse verfügbar
358	2007-007970-47	Central nervous effects of exendin-4 on hunger and satiety in obesity and diabetes mellitus type 2: an fMRI study. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007970-47	Keine Ergebnisse verfügbar
359	2008-000516-32	Superiority study of insulin glargine over sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes treated with metformin and not adequately controlled. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000516-32	Keine Ergebnisse verfügbar
360	2008-000521-19	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000521-19	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
361	2008-000640-14	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, EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000640-14	Keine Ergebnisse verfügbar
362	2008-000641-54	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54	Keine Ergebnisse verfügbar
363	2008-000686-30	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000686-30	Keine Ergebnisse verfügbar
364	2008-000824-20	Effects of ezetimibe in association with statins on postprandial lipemia in type 2 diabetic patients. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000824-20	Keine Ergebnisse verfügbar
365	2008-000854-11	Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000854-11	Keine Ergebnisse verfügbar
366	2008-000976-26	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000976-26	Keine Ergebnisse verfügbar
367	2008-001002-16	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001002-16	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
368	2008-001050-40	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40	Keine Ergebnisse verfügbar
369	2008-001089-10	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001089-10	Keine Ergebnisse verfügbar
370	2008-001092-29	"Effect of glimepiride on glycemic control in patients with typ 2 diabetes treated with insulin and metformin". EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001092-29	Keine Ergebnisse verfügbar
371	2008-001122-13	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001122-13	Keine Ergebnisse verfügbar
372	2008-001184-11	Effect of prandial treatment with insulin VIAject™ compared to regular human insulin and insulin lispro on postprandial endothelial function and microvascular stress in type 2 diabetic patients. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001184-11	Keine Ergebnisse verfügbar
373	2008-001246-21	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001246-21	Keine Ergebnisse verfügbar
374	2008-001249-24	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001249-24	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
375	2008-001640-40	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001640-40	Keine Ergebnisse verfügbar
376	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11	Keine Ergebnisse verfügbar
377	2008-001744-39	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001744-39	Keine Ergebnisse verfügbar
378	2008-001854-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001854-42	Keine Ergebnisse verfügbar
379	2008-001855-23	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001855-23	Keine Ergebnisse verfügbar
380	2008-001856-36	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001856-36	Keine Ergebnisse verfügbar
381	2008-002117-46	Veränderungen der endogenen Insulin- und Glukagonsekretion während einer basalen Insulin-Substitution. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002117-46	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
382	2008-002121-36	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002121-36	Keine Ergebnisse verfügbar
383	2008-002169-30	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002169-30	Keine Ergebnisse verfügbar
384	2008-002301-38	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38	Keine Ergebnisse verfügbar
385	2008-003640-11	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11	Keine Ergebnisse verfügbar
386	2008-003803-30	Effects of the treatment with metformin and/or sitagliptin on β - cell function and insulin resistance in women with prior gestational diabetes.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003803-30	Keine Ergebnisse verfügbar
387	2008-003843-36	A Randomized Trial Comparing Exenatide with Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine With or Without Oral Antihyperglycemic Medications. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003843-36	Keine Ergebnisse verfügbar
388	2008-004207-63	A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of LY2428757 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004207-63	Keine Ergebnisse verfügbar
389	2008-004497-40	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004497-40	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
390	2008-004722-16	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16	Keine Ergebnisse verfügbar
391	2008-004790-18	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004790-18	Keine Ergebnisse verfügbar
392	2008-004913-93	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93	Keine Ergebnisse verfügbar
393	2008-004916-12	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	Keine Ergebnisse verfügbar
394	2008-005012-41	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005012-41	Keine Ergebnisse verfügbar
395	2008-005032-33	Single center, exploratoric, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and tolerability of vinpocetine in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005032-33	Keine Ergebnisse verfügbar
396	2008-005128-10	Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005128-10	Keine Ergebnisse verfügbar
397	2008-005325-10	The effect of exenatide compared to insulin glargine on cardiac function and metabolism in type 2 diabetic patients with congestive heart failure (NYHA II): a randomized-controlled trial. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005325-10	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
398	2008-005616-40	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005616-40	Keine Ergebnisse verfügbar
399	2008-005767-34	A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine, both in combination with oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005767-34	Keine Ergebnisse verfügbar
400	2008-005768-15	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005768-15	Keine Ergebnisse verfügbar
401	2008-005771-10	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10	Keine Ergebnisse verfügbar
402	2008-005776-27	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27	Keine Ergebnisse verfügbar
403	2008-005777-35	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005777-35	Keine Ergebnisse verfügbar
404	2008-005797-12	METFORMIN VS PLACEBO IN NEWLY DIAGNOSED TYPE 1 DIABETES MELLITUS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005797-12	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
405	2008-005809-20	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of tasoglutide (RO5073031) compared to placebo in obese patients with type 2 diabe.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005809-20	Keine Ergebnisse verfügbar
406	2008-005892-83	Does metformin improve pregnancy outcomes [incidence of LGA ($\geq 90\%$ birth weight centile) babies onset of maternal Gestational Diabetes, hypertension, PET, shoulder dystocia, admission to SCBU) in o.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005892-83	Keine Ergebnisse verfügbar
407	2008-006317-25	A Comparison of Adding Exenatide with Switching to Exenatide in Patients with Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control with Sitagliptin plus Metformin. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006317-25	Keine Ergebnisse verfügbar
408	2008-006719-20	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20	Keine Ergebnisse verfügbar
409	2008-006720-62	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62	Keine Ergebnisse verfügbar
410	2008-006860-12	Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY). EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006860-12	Keine Ergebnisse verfügbar
411	2008-007334-22	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
412	2008-007335-40	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007335-40	Keine Ergebnisse verfügbar
413	2008-007444-34	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007444-34	Keine Ergebnisse verfügbar
414	2008-007660-41	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41	Keine Ergebnisse verfügbar
415	2008-007661-24	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007661-24	Keine Ergebnisse verfügbar
416	2008-007662-37	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007662-37	Keine Ergebnisse verfügbar
417	2008-007664-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007664-42	Keine Ergebnisse verfügbar
418	2008-007938-21	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
419	2008-007945-29	Treatment of LADA.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007945-29	Keine Ergebnisse verfügbar
420	2008-008296-33	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of Linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic pa... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008296-33	Keine Ergebnisse verfügbar
421	2008-008486-35	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... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008486-35	Keine Ergebnisse verfügbar
422	2008-008494-59	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... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008494-59	Keine Ergebnisse verfügbar
423	2008-008732-84	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008732-84	Falsche Intervention
424	2008-008974-30	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... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008974-30	Keine Ergebnisse verfügbar
425	2009-009320-36	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... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
426	2009-009500-39	A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects wit.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009500-39	Keine Ergebnisse verfügbar
427	2009-009517-18	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009517-18	Keine Ergebnisse verfügbar
428	2009-009875-37	A placebo-controlled trial of insulin therapy with or without adjuvant metformin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009875-37	Keine Ergebnisse verfügbar
429	2009-009888-60	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009888-60	Keine Ergebnisse verfügbar
430	2009-009889-13	Dose Finding, Safety and Efficacy of Monthly Subcutaneous Canakinumab Administration for the Treatment of Hyperglycemia in Metformin Monotherapy Treated Type 2 Diabetic Patients: a Randomized, Doub.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009889-13	Keine Ergebnisse verfügbar
431	2009-009921-28	The Effect of Metformin, an insulin-sensitizing drug, on Breast Cancer Primary Prevention: The Plotina Breast Cancer Prevention Randomized, Placebo Controlled Trial. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009921-28	Keine Ergebnisse verfügbar
432	2009-010221-39	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
433	2009-010224-25	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010224-25	Keine Ergebnisse verfügbar
434	2009-010660-42	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010660-42	Keine Ergebnisse verfügbar
435	2009-010662-28	A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28	Keine Ergebnisse verfügbar
436	2009-010707-92	EMPLEO DE METFORMINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 USE OF METFORMIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010707-92	Keine Ergebnisse verfügbar
437	2009-010720-26	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010720-26	Keine Ergebnisse verfügbar
438	2009-010830-23	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010830-23	Keine Ergebnisse verfügbar
439	2009-010913-59	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010913-59	Keine Ergebnisse verfügbar
440	2009-010967-18	Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010967-18	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
441	2009-011106-42	Additive effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011106-42	Keine Ergebnisse verfügbar
442	2009-011271-78	A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78	Keine Ergebnisse verfügbar
443	2009-011398-33	BEGIN™: EASY AM A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33	Keine Ergebnisse verfügbar
444	2009-011399-31	BEGIN™: EASY PM A trial comparing the efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011399-31	Keine Ergebnisse verfügbar
445	2009-011589-27	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011589-27	Keine Ergebnisse verfügbar
446	2009-011965-10	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011965-10	Keine Ergebnisse verfügbar
447	2009-012011-17	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012011-17	Keine Ergebnisse verfügbar
448	2009-012140-16	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012140-16	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
449	2009-012213-22	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22	Keine Ergebnisse verfügbar
450	2009-012597-13	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012597-13	Keine Ergebnisse verfügbar
451	2009-012612-41	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012612-41	Keine Ergebnisse verfügbar
452	2009-012652-24	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012652-24	Keine Ergebnisse verfügbar
453	2009-012663-34	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012663-34	Keine Ergebnisse verfügbar
454	2009-012775-10	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012775-10	Keine Ergebnisse verfügbar
455	2009-012776-27	The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
456	2009-012806-37	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	Keine Ergebnisse verfügbar
457	2009-012816-41	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41	Keine Ergebnisse verfügbar
458	2009-013157-15	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013157-15	Keine Ergebnisse verfügbar
459	2009-013289-20	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013289-20	Keine Ergebnisse verfügbar
460	2009-013328-21	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013328-21	Keine Ergebnisse verfügbar
461	2009-013549-27	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013549-27	Keine Ergebnisse verfügbar
462	2009-013668-38	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013668-38	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
463	2009-014727-23	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014727-23	Keine Ergebnisse verfügbar
464	2009-014739-19	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014739-19	Keine Ergebnisse verfügbar
465	2009-014803-30	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014803-30	Keine Ergebnisse verfügbar
466	2009-014894-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014894-42	Keine Ergebnisse verfügbar
467	2009-014958-16	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014958-16	Keine Ergebnisse verfügbar
468	2009-015071-27	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015071-27	Keine Ergebnisse verfügbar
469	2009-015255-25	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 (... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015255-25	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
470	2009-015816-17	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015816-17	Keine Ergebnisse verfügbar
471	2009-015883-32	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32	Falsche Intervention
472	2009-015993-37	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015993-37	Keine Ergebnisse verfügbar
473	2009-016007-39	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016007-39	Keine Ergebnisse verfügbar
474	2009-016051-22	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016051-22	Keine Ergebnisse verfügbar
475	2009-016154-40	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016154-40	Keine Ergebnisse verfügbar
476	2009-016179-31	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
477	2009-016244-39	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016244-39	Keine Ergebnisse verfügbar
478	2009-016258-41	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016258-41	Keine Ergebnisse verfügbar
479	2009-016366-88	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016366-88	Falsche Intervention
480	2009-016382-29	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016382-29	Keine Ergebnisse verfügbar
481	2009-016525-34	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34	Falsche Intervention
482	2009-016537-98	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016537-98	Keine Ergebnisse verfügbar
483	2009-016604-23	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016604-23	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
484	2009-016745-25	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016745-25	Keine Ergebnisse verfügbar
485	2009-016761-29	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016761-29	Keine Ergebnisse verfügbar
486	2009-017004-91	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017004-91	Keine Ergebnisse verfügbar
487	2009-017061-28	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Keine Ergebnisse verfügbar
488	2009-017524-36	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36	Keine Ergebnisse verfügbar
489	2009-017666-23	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017666-23	Keine Ergebnisse verfügbar
490	2009-017814-56	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017814-56	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
491	2009-018070-64	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64	Falsche Intervention
492	2009-018162-34	Metabolic modulation with metformin to reduce heart failure after acute myocardial infarction: Glycometabolic Intervention as adjunct to Primary percutaneous coronary intervention in ST elevation m.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018162-34	Keine Ergebnisse verfügbar
493	2009-018172-33	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018172-33	Keine Ergebnisse verfügbar
494	2010-018318-62	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62	Keine Ergebnisse verfügbar
495	2010-018411-15	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018411-15	Falsche Intervention
496	2010-018437-21	A 24-week, multicenter, international, randomized (1:1), parallel-group, open-label, comparative study of insulin glargine versus liraglutide in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes treated EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018437-21	Keine Ergebnisse verfügbar
497	2010-018580-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018580-42	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
498	2010-018708-99	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018708-99	Keine Ergebnisse verfügbar
499	2010-019346-11	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11	Keine Ergebnisse verfügbar
500	2010-019428-30	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019428-30	Keine Ergebnisse verfügbar
501	2010-019511-37	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37	Keine Ergebnisse verfügbar
502	2010-019665-28	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019665-28	Keine Ergebnisse verfügbar
503	2010-019690-15	Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albglutida en comparación con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tip.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019690-15	Keine Ergebnisse verfügbar
504	2010-019724-30	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019724-30	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
505	2010-019777-15	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019777-15	Keine Ergebnisse verfügbar
506	2010-019956-32	Safety and efficacy of liraglutide as add-on to insulin and metformin therapy in type 2 diabetes patients. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019956-32	Keine Ergebnisse verfügbar
507	2010-019968-37	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019968-37	Keine Ergebnisse verfügbar
508	2010-020053-14	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Falsche Intervention
509	2010-020193-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020193-42	Keine Ergebnisse verfügbar
510	2010-020360-38	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020360-38	Keine Ergebnisse verfügbar
511	2010-020458-33	A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, pilot study of 1:1 and 20:1 ratio of formulated GW42003: GW42004 plus GW42003 and GW42004 alone in the treatment of dyslipidaemia in EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020458-33	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
512	2010-020684-20	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020684-20	Keine Ergebnisse verfügbar
513	2010-021097-11	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021097-11	Keine Ergebnisse verfügbar
514	2010-021236-34	Pilot study to assess the difference in glycemic profiles between vildagliptin and glimepiride using CGM device. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021236-34	Keine Ergebnisse verfügbar
515	2010-021375-92	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021375-92	Keine Ergebnisse verfügbar
516	2010-021516-42	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42	Keine Ergebnisse verfügbar
517	2010-021560-15	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021560-15	Keine Ergebnisse verfügbar
518	2010-022304-50	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022304-50	Keine Ergebnisse verfügbar
519	2010-022337-29	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
520	2010-022658-18	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 \geq 70 years (drug-.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022658-18	Keine Ergebnisse verfügbar
521	2010-022695-31	Effects on subclinical heartfailure in type 2 diabetic subjects on liraglutide treatment versus glimepiride both in combination with metformin.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022695-31	Keine Ergebnisse verfügbar
522	2010-022718-17	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 (.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17	Keine Ergebnisse verfügbar
523	2010-023182-22	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023182-22	Keine Ergebnisse verfügbar
524	2010-023231-42	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Study of LY2409021 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023231-42	Keine Ergebnisse verfügbar
525	2010-023759-27	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27	Keine Ergebnisse verfügbar
526	2010-023915-33	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
527	2010-024024-14	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 MEJORA DE LA DIABETES EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024024-14	Keine Ergebnisse verfügbar
528	2010-024256-28	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024256-28	Falsche Intervention
529	2010-024303-27	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024303-27	Keine Ergebnisse verfügbar
530	2010-024568-16	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024568-16	Keine Ergebnisse verfügbar
531	2011-000284-27	A Randomised Controlled Trial for People with Established Type 2 Diabetes during Ramadan: Liraglutide versus a Sulphonylurea and/or Pioglitazone. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000284-27	Keine Ergebnisse verfügbar
532	2011-000300-18	REducing with MetfOrmin Vascular Adverse Lesions in T1DM (The REMOVAL study). EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000300-18	Keine Ergebnisse verfügbar
533	2011-000383-10	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000383-10	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
534	2011-000483-94	HMD114728: A multicenter, two-part, randomized, parallel group, placebo and sitagliptin-controlled study to evaluate the safety and efficacy of GSK256073 administered once or twice daily for 12 wee.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000483-94	Keine Ergebnisse verfügbar
535	2011-000518-21	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). EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21	Keine Ergebnisse verfügbar
536	2011-000602-22	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000602-22	Keine Ergebnisse verfügbar
537	2011-000656-42	A 66-Week Extension to: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Range Finding, Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK-3102 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Ina.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000656-42	Keine Ergebnisse verfügbar
538	2011-000723-32	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000723-32	Keine Ergebnisse verfügbar
539	2011-000828-15	A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 to Lantus [®] in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000828-15	Keine Ergebnisse verfügbar
540	2011-000842-39	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000842-39	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
541	2011-000893-68	Differences in endothelial function amongst Sitagliptin and Liraglutide Users: A randomized, open-label, parallel-group and active controlled trial. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000893-68	Keine Ergebnisse verfügbar
542	2011-000942-39	Effects of thyroid hormone treatment on mitochondrial function, ectopic fat accumulation, insulin sensitivity and brown adipose tissue in type 2 diabetes mellitus.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000942-39	Keine Ergebnisse verfügbar
543	2011-000997-77	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000997-77	Keine Ergebnisse verfügbar
544	2011-001254-29	Protocol I2R-MC-BIAM The Impact of LY2605541 versus Insulin Glargine for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Advanced to Multiple Injection Bolus Insulin with Insulin Lispro: a Double-Blind, R.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001254-29	Keine Ergebnisse verfügbar
545	2011-001493-25	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001493-25	Keine Ergebnisse verfügbar
546	2011-001538-41	The impact of the combination of the GLP-1 analogue liraglutide (Victoza) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on diabetes control. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001538-41	Keine Ergebnisse verfügbar
547	2011-001712-61	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001712-61	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
548	2011-001731-24	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001731-24	Keine Ergebnisse verfügbar
549	2011-001752-10	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001752-10	Keine Ergebnisse verfügbar
550	2011-002090-36	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002090-36	Keine Ergebnisse verfügbar
551	2011-002102-73	Testosterone therapy of patients with type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002102-73	Keine Ergebnisse verfügbar
552	2011-002231-26	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26	Keine Ergebnisse verfügbar
553	2011-002276-16	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002276-16	Keine Ergebnisse verfügbar
554	2011-002336-72	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002336-72	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
555	2011-002416-85	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002416-85	Keine Ergebnisse verfügbar
556	2011-002508-34	Evaluate adherence to treatment with Glucophage sachets versus tablets in diabetes type 2 patients, previously treated with metformin tablets. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002508-34	Keine Ergebnisse verfügbar
557	2011-002528-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002528-42	Keine Ergebnisse verfügbar
558	2011-002529-23	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002529-23	Keine Ergebnisse verfügbar
559	2011-002605-29	Efficacy and safety of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy on glycaemic control in children and adolescents with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002605-29	Keine Ergebnisse verfügbar
560	2011-002696-41	The effect of liraglutide versus placebo when added to basal insulin analogues with or without metformin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002696-41	Keine Ergebnisse verfügbar
561	2011-002739-24	Does the GLP-1 receptor agonist (Victoza [®]) improve the metabolic response to physical training in patients with type 2 diabetes?. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002739-24	Keine Ergebnisse verfügbar
562	2011-002968-24	Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to existing diabetes medication in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002968-24	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
563	2011-002986-39	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002986-39	Keine Ergebnisse verfügbar
564	2011-003335-63	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003335-63	Keine Ergebnisse verfügbar
565	2011-003600-20	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20	Keine Ergebnisse verfügbar
566	2011-003712-23	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003712-23	Keine Ergebnisse verfügbar
567	2011-003818-16	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003818-16	Keine Ergebnisse verfügbar
568	2011-004002-25	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004002-25	Keine Ergebnisse verfügbar
569	2011-004245-41	Safety, Tolerability and Effectiveness of Glocophage [®] SR in patients with type-2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (eGFR 30 to 45mL/minute/1.73m ²). EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004245-41	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
570	2011-004286-32	Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004286-32	Keine Ergebnisse verfügbar
571	2011-004622-96	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96	Keine Ergebnisse verfügbar
572	2011-004665-32	The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004665-32	Keine Ergebnisse verfügbar
573	2011-004930-33	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004930-33	Keine Ergebnisse verfügbar
574	2011-005206-30	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005206-30	Keine Ergebnisse verfügbar
575	2011-005405-78	Adding liraglutide to the backbone therapy of biguanide in patients with coronary artery disease and newly diagnosed type-2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005405-78	Keine Ergebnisse verfügbar
576	2011-005499-41	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005499-41	Keine Ergebnisse verfügbar
577	2011-005884-25	Study of the effectiveness of bariatric surgery in the treatment of type II Diabetes Mellitus in patients with grade I obesity. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005884-25	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
578	2011-006049-14	Vildagliptin and Glucose Variability in Type 2 Diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006049-14	Keine Ergebnisse verfügbar
579	2011-006054-82	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006054-82	Keine Ergebnisse verfügbar
580	2011-006118-15	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-.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15	Keine Ergebnisse verfügbar
581	2011-006323-37	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37	Keine Ergebnisse verfügbar
582	2011-006324-20	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20	Keine Ergebnisse verfügbar
583	2011-006352-36	Obesity in children and adolescents: complications, associated risks and early intervention (lifestyle changes and insulin sensitivity improving medicine (metformin) effectiveness and safety evalua.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006352-36	Keine Ergebnisse verfügbar
584	2012-000027-40	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000027-40	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
585	2012-000126-22	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000126-22	Keine Ergebnisse verfügbar
586	2012-000140-97	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97	Keine Ergebnisse verfügbar
587	2012-000179-17	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000179-17	Keine Ergebnisse verfügbar
588	2012-000209-63	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000209-63	Keine Ergebnisse verfügbar
589	2012-000295-42	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). EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000295-42	Keine Ergebnisse verfügbar
590	2012-000311-87	A long-term, randomized, open-labeled, parallel-group trial to compare the effects of liraglutide and sulphonylurea both in combination with metformin on clinical, endothelial and image markers of EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000311-87	Keine Ergebnisse verfügbar
591	2012-000373-23	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000373-23	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
592	2012-000679-18	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18	Keine Ergebnisse verfügbar
593	2012-000808-16	Effects of metformin on hepatic free fatty acid metabolism in type 2 diabetes assessed by positron emission tomography. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000808-16	Keine Ergebnisse verfügbar
594	2012-000905-53	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000905-53	Keine Ergebnisse verfügbar
595	2012-001143-46	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001143-46	Keine Ergebnisse verfügbar
596	2012-001259-37	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001259-37	Keine Ergebnisse verfügbar
597	2012-001382-32	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001382-32	Keine Ergebnisse verfügbar
598	2012-001623-12	Magnetic Resonance Assessment of Victoza Efficacy in the Regression of Cardiovascular Dysfunction In Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001623-12	Keine Ergebnisse verfügbar
599	2012-001639-29	A single center, double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover, phase II study to assess the effect of Alogliptin on cardiac energetics and function in patients with uncomplicated type 2.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001639-29	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
600	2012-001868-29	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001868-29	Keine Ergebnisse verfügbar
601	2012-001941-42	Addition of liraglutide to overweight patients with type 2 diabetes treated with multiple daily insulin injections (MDI) with inadequate glycaemic control. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001941-42	Keine Ergebnisse verfügbar
602	2012-002117-19	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19	Keine Ergebnisse verfügbar
603	2012-002270-31	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002270-31	Keine Ergebnisse verfügbar
604	2012-002271-34	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34	Keine Ergebnisse verfügbar
605	2012-002309-23	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 Glimpiride in Patients With Type 2 Diabetes Me.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002309-23	Keine Ergebnisse verfügbar
606	2012-002346-20	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002346-20	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
607	2012-002414-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002414-39	Keine Ergebnisse verfügbar
608	2012-002603-17	A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glyceic and renal efficacy of once daily administration of linagliptin EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002603-17	Keine Ergebnisse verfügbar
609	2012-002612-10	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002612-10	Keine Ergebnisse verfügbar
610	2012-002649-39	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002649-39	Keine Ergebnisse verfügbar
611	2012-003256-36	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003256-36	Keine Ergebnisse verfügbar
612	2012-003626-24	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003626-24	Keine Ergebnisse verfügbar
613	2012-003670-11	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003670-11	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
614	2012-004045-33	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004045-33	Keine Ergebnisse verfügbar
615	2012-004096-38	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38	Keine Ergebnisse verfügbar
616	2012-004100-35	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004100-35	Keine Ergebnisse verfügbar
617	2012-004413-14	A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004413-14	Keine Ergebnisse verfügbar
618	2012-005197-63	Effect of liraglutide on physical performance: a randomised, double-blind, controlled study in patients with type 2 diabetes.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005197-63	Keine Ergebnisse verfügbar
619	2012-005583-10	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005583-10	Keine Ergebnisse verfügbar
620	2012-005660-98	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005660-98	Keine Ergebnisse verfügbar
621	2012-005793-63	A multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group dose-finding study to evaluate the change in HbA _{1c} after 12 weeks monotherapy with seven doses of LIK066 compared with placebo.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005793-63	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
622	2013-000059-42	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000059-42	Keine Ergebnisse verfügbar
623	2013-000330-35	Effects of Linagliptin on endothelial function and global arginine bioavailability ratio in coronary artery disease patients with early diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000330-35	Keine Ergebnisse verfügbar
624	2013-000364-28	Effects of Linagliptin on active GLP-1 concentrations in subjects with renal impairment. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000364-28	Keine Ergebnisse verfügbar
625	2013-000542-19	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000542-19	Keine Ergebnisse verfügbar
626	2010-024051-93	Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination with Insulin Glargine and Metformin in Adults with Type 2 Diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024051-93	Vergleichstherapie
627	2011-000400-17	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000400-17	Vergleichstherapie
628	2012-004035-23	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-.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23	Patientenpopulation

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
629	2012-004531-23	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004531-23	Intervention
630	2012-004826-92	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004826-92	Intervention
631	2012-004827-19	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	Intervention
632	2012-004931-22	Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes not achieving adequate glycaemic control on sitagliptin and metformin. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004931-22	Intervention
633	2012-004984-27	Efficacy and safety of liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004984-27	Intervention
634	2012-004994-16	Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004994-16	Intervention, Vergleichstherapie
635	2013-000301-23	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000301-23	Intervention
636	2013-003042-16	Samba-02: An Investigation of the Dose-Response and Subject Variability of Inhaled Insulin in Subjects with Type 2 Diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003042-16	Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
637	2013-003171-35	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 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35	Vergleichstherapie
638	2013-003356-21	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003356-21	Intervention, Vergleichstherapie
639	2011-000439-10	Effect of metformin and clomiphene in obese hypogonadal men with or without type 2 diabetes on plasma levels of testosterone and metabolic parameters. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000439-10	Intervention
640	2011-000753-24	Central effects of endogenous GLP-1 and the GLP-1 analog liraglutide on brain satiety and reward circuits and feeding behavior in diabetes.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000753-24	Intervention
641	2011-001509-28	Efficacy and mechanisms of a short course of intensified insulin treatment on remission or responsiveness to oral therapy in type 2 diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001509-28	Vergleichstherapie
642	2012-001390-88	Cardioprotective and metabolic effects of metformin in patients with heart failure and diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001390-88	Intervention
643	2012-004229-25	A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Effect of Dulaglutide 1.5 mg with Placebo on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Basal Insulin Glargine (AWARD-9: Assessment of We.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004229-25	Intervention
644	2013-001140-61	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.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001140-61	Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
645	2013-001473-24	An Individualized treatment approach for older patients: A randomized, controlled study in type 2 diabetes Mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24	Intervention
646	2013-001764-35	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001764-35	Intervention
647	2013-002518-11	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11	Intervention
648	2013-002519-90	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90	Intervention
649	2013-002878-47	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002878-47	Vergleichstherapie
650	2013-002955-13	Effects of Vildagliptin and Glimpiride on Glycemic Variability and on Cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes in failure with basal insulin. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002955-13	Intervention
651	2013-003131-30	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30	Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
652	2013-003132-79	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79	Intervention
653	2013-003290-95	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95	Intervention
654	2013-003582-34	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34	Intervention
655	2013-003587-31	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003587-31	Intervention
656	2013-003625-29	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003625-29	Vergleichstherapie
657	2013-003938-32	Genetic alterations in genes coding for transporters and metformin resistance. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003938-32	Keine RCT
658	2013-004065-13	Metformin treatment vs a diabetes model of antenatal care in women with mild fasting hyperglycaemia diagnosed in pregnancy: a pilot study. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004065-13	Patientenpopulation

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
659	2013-004250-13	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.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004250-13	Intervention
660	2013-004392-12	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. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12	Intervention
661	2013-004706-25	A Feasibility study looking at the use of Glibenclamide and metfoRmin versus stAndard Care in gEstational diabetes. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004706-25	Patientenpopulation
662	2013-005075-40	The effect of Liraglutide treatment on postprandial chylomicron and VLDL kinetics, liver fat and de novo lipogenesis. A single-center randomized controlled study.. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005075-40	Intervention
WHO ICTRP			
663	ACTRN12605000266662	Metformin in Gestational Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12605000266662	Falsche Patientenpopulation
664	ACTRN12605000311651	Metformin in gestational diabetes: the offspring follow up . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12605000311651	Falsche Patientenpopulation
665	ACTRN12611001216909	Testing insulin therapy and insulin/ metformin combination therapy for Type 2 Diabetes Mellitus prevention . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611001216909	Falsche Patientenpopulation
666	ACTRN12612001005842	Does the drug Galvus enhance the effects of a protein preload to reduce blood glucose concentrations after a meal? . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612001005842	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
667	ChiCTR-TCH-10001013	Pioglitazone and/or Metformin as Treatment for Cognitive Impairments and Risk of Stroke in Patients with Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ChiCTR-TCH-10001013	Keine RCT
668	CTRI/2009/091/00709	A clinical trial to to compare pregnancy outcome in women with diabetes and poly cystic ovarin syndrome (PCOS) treated with metformin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000709	Falsche Patientenpopulation
669	CTRI/2011/06/001841	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. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001841	Falsche Vergleichstherapie
670	CTRI/2011/08/001956	Can oral medication replace Insulin Injections in pregnant women with Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001956	Falsche Intervention
671	CTRI/2012/07/002816	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. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002816	Falsche Vergleichstherapie
672	CTRI/2013/10/004055	use of oral hypoglycemic drug in pregnant diabetic women . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004055	Intervention
673	EUCTR2004-002778-50-AT	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. (INTENSIMIX-trial) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-002778-50-AT	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
674	EUCTR2005-003415-71-AT	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 added to glimepiride and metformin combination therapy in subjects with type 2 diabetes. A six-month randomised, double-blind, parallel-group, multi-centre, multi-national trial with an open-label treat-to-target insulin glargine control arm . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-003415-71-AT	Falsche Intervention
675	EUCTR2005-004671-38-HU	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-004671-38-HU	Falsche Intervention
676	EUCTR2006-001938-41-DE	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-001938-41-DE	Falsche Vergleichstherapie
677	EUCTR2006-002245-36-CZ	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 (Metformin and a Secretagogue) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Sub-Optimally Controlled on Combination Metformin and a Secretagogue . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002245-36-CZ	Keine Ergebnisse verfügbar; inhaliertes Insulin, aber ansonsten passend
678	EUCTR2006-002354-30-DE	Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002354-30-DE	Keine RCT
679	EUCTR2006-003269-15-SE	Impact of exercise training and insulin treatment in patients with type 2 diabetes treated with metformin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003269-15-SE	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
680	EUCTR2006-004623-12-BG	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 safety . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-004623-12-BG	Keine Ergebnisse verfügbar
681	EUCTR2006-004662-14-GB	Randomized, controlled, parallel-group study to investigate the clinical effectiveness of early insulin treatment in patients with latent autoimmune diabetes in adults [LADA] - LIT . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-004662-14-GB	Falsche Patientenpopulation
682	EUCTR2007-006706-14-DE	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-006706-14-DE	Falsche Vergleichstherapie
683	EUCTR2008-000686-30-IT	Effect of glycemia normalization in fasting conditions by insulinic intensive treatment on frequency of restenosis after periferic angioplastic in patients affected by diabetes mellitus type II. - ND . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000686-30-IT	Falsche Vergleichstherapie
684	EUCTR2008-006860-12-DE	Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY) - GLORY . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-006860-12-DE	Falsche Vergleichstherapie
685	EUCTR2008-007945-29-SE	Treatment of LADA. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007945-29-SE	Falsche Patientenpopulation
686	EUCTR2009-015993-37-DE	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015993-37-DE	Keine RCT
687	EUCTR2009-016745-25-DE	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016745-25-DE	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
688	EUCTR2010-024024-14-ES	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 MEJORA DE LA DIABETES TIPO II EN PACIENTES CON OBESIDAD GRADO I - ORIENTD . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024024-14-ES	Falsche Intervention
689	EUCTR2011-003335-63-IT	Effects of liraglutide on pancreatic function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003335-63-IT	Falsche Intervention
690	EUCTR2011-005884-25-ES	Study of the effectiveness of bariatric surgery in the treatment of type II Diabetes Mellitus in patients with grade I obesity . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005884-25-ES	Falsche Vergleichstherapie
691	IRCT201008084365N4	Evaluation of metformin induced lactic acidosis in Type 2 Diabetic Patients after CABG Surgery . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201008084365N4	Falsche Vergleichstherapie
692	IRCT201008084365N5	Comparison of two regimens of Insulin and Insulin-Metformin in glycemic control of type 2 Diabetic patients after CABG surgery . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201008084365N5	Falsche Vergleichstherapie
693	IRCT201104162699N5	Comparison of metformin and insulin in treatment of gestational diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201104162699N5	Falsche Patientenpopulation
694	IRCT201105075591N2	Metformin in the management of gestational diabetes mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201105075591N2	Falsche Patientenpopulation
695	IRCT201306057841N4	Metformin for gestational diabetes mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201306057841N4	Falsche Patientenpopulation
696	ISRCTN00928792	The effect of Metformin in women with Type 2 diabetes during pregnancy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN00928792	Falsche Patientenpopulation

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
697	ISRCTN19750520	Reduced urine albumin excretion in community based collaborative care in elderly Chinese with type 2 diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN19750520	Keine Ergebnisse verfügbar; Intervention unklar
698	ISRCTN26092132	Metformin improves Endothelial function, endothelial progenitor cells and cardiovascular Risk factors In Type 1 diabetes (MERIT study) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN26092132	Falsche Patientenpopulation
699	ISRCTN59207763	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 2 en pacientes con IMC entre 30 y 35] . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN59207763	Falsche Intervention
700	ISRCTN75451837	UK Prospective Diabetes Study - post study monitoring (PSM) and cohort follow-up (CFU) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN75451837	Keine RCT
701	ISRCTN76123473	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN76123473	Falsche Vergleichstherapie
702	ISRCTN81672669	Early management of type 2 diabetes: the way to regression or remission . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN81672669	Falsche Intervention
703	JPRN-UMIN000002099	Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002099	Falsche Vergleichstherapie
704	JPRN-UMIN000003830	Effect of pioglitazone and metformin in combination with insulin therapy in patients with type 2 diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003830	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
705	JPRN-UMIN000005393	Comparison metformin and insulin for treatment of diabetes gestational . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005393	Falsche Patientenpopulation
706	JPRN-UMIN000007926	Study of Sitagliptin Treatment for Glycemic Control and Prevention of GAD-Ab Positive Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus in Osaka . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007926	Falsche Vergleichstherapie
707	JPRN-UMIN000010543	Comparison of metformin and vildagliptin in type 2 diabetes assessed by meal tolerance test . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010543	Intervention
708	NCT00032487	Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00032487	Falsche Intervention
709	NCT00046462	Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00046462	Falsche Intervention
710	NCT00097279	Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 With Anti-Diabetic Drugs in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00097279	Falsche Vergleichstherapie
711	NCT00118963	Effect of Repaglinide Versus Metformin Treatment in Non-Obese Patients With Type-2-Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00118963	Falsche Vergleichstherapie
712	NCT00121966	South Danish Diabetes Study: Evaluation of the Antidiabetic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00121966	Falsche Vergleichstherapie
713	NCT00184574	Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30, 50/50, and 30/70 in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00184574	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
714	NCT00184626	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. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00184626	Falsche Vergleichstherapie
715	NCT00191464	Long-Term Effects of Insulin Plus Metformin Regimens on the Overall and Postprandial Glycemic Control of Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00191464	Falsche Vergleichstherapie
716	NCT00232583	Preservation of Beta-cell Function in Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00232583	Falsche Vergleichstherapie
717	NCT00272064	ELEONOR STUDY: Insulin Glulisine in Type 2 Diabetes Mellitus. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00272064	Falsche Intervention
718	NCT00331851	Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00331851	Falsche Vergleichstherapie
719	NCT00332488	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00332488	Falsche Vergleichstherapie
720	NCT00347100	Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00347100	Keine Ergebnisse verfügbar
721	NCT00348712	Efficacy and Safety of Inhaled Pre-prandial Human Insulin in Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00348712	Falsche Vergleichstherapie
722	NCT00358124	Insulin Glargine v Rosiglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00358124	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
723	NCT00360698	Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00360698	Falsche Intervention
724	NCT00366301	The LANCET Trial: A Trial of Long-acting Insulin Injection to Reduce C-reactive Protein in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00366301	Falsche Vergleichstherapie
725	NCT00371306	Comparison of Glucovance to Insulin for Diabetes During Pregnancy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00371306	Falsche Intervention
726	NCT00375388	The HOME Trial: Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects, a Randomized Controlled Trial . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00375388	Falsche Vergleichstherapie
727	NCT00427154	Effect of Inhaled Pre-prandial Human Insulin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00427154	Falsche Vergleichstherapie
728	NCT00474838	Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00474838	Falsche Intervention
729	NCT00562172	Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00562172	Keine Ergebnisse verfügbar
730	NCT00592969	Efficacy and Safety of Metformin Plus Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00592969	Falsche Vergleichstherapie
731	NCT00598793	Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes Failing OAD Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00598793	Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
732	NCT00611884	Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00611884	Falsche Vergleichstherapie
733	NCT00619697	Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00619697	Falsche Vergleichstherapie
734	NCT00624364	Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 With Metformin in Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00624364	Falsche Vergleichstherapie
735	NCT00627445	Effect of Biphasic Insulin Aspart 50 on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00627445	Falsche Vergleichstherapie
736	NCT00653302	Phenotype Evaluation in Insulin Naive Patients Using Lantus (Insulin Glargine) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00653302	Keine RCT
737	NCT00669864	Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 Combined With Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00669864	Falsche Vergleichstherapie
738	NCT00681460	Metformin in Gestational Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00681460	Falsche Patientenpopulation
739	NCT00708578	Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00708578	Falsche Vergleichstherapie
740	NCT00715624	GLP-1 Agonist AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Basal Insulin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00715624	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
741	NCT00783744	Insulin Glargine Combination Therapies in Type II Diabetics . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00783744	Falsche Vergleichstherapie
742	NCT00807092	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00807092	Falsche Vergleichstherapie
743	NCT00835861	Effectiveness of Metformin Compared to Insulin in Pregnant Women With Mild Preexisting or Early Gestational Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00835861	Falsche Intervention
744	NCT00857870	Insulin Glargine First Line vs Metformin in Type 2 Diabetic Subjects . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00857870	Falsche Intervention
745	NCT00913367	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00913367	Falsche Intervention
746	NCT00935805	Glycemic And Blood Pressure Control In Type 2 Diabetes, In A Primary Care Unit: A Staged Management Strategy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00935805	Keine RCT
747	NCT00942318	Efficacy of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Basal-bolus Multiple Daily Injections Regimen in Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00942318	Falsche Vergleichstherapie
748	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00971659	Falsche Vergleichstherapie
749	NCT01033773	Stop Emergency Room Visits for Hyperglycemia Project - District of Columbia (DC) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01033773	Keine RCT

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
750	NCT01035528	Can Insulin Glargine Improve Myocardial Function in Patients With T2D and Coronary Artery Disease (CAD) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01035528	Falsche Intervention
751	NCT01051011	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01051011	Falsche Intervention
752	NCT01068652	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01068652	Falsche Vergleichstherapie
753	NCT01087866	Metformin Versus Insulin in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01087866	Falsche Patientenpopulation
754	NCT01123980	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01123980	Falsche Vergleichstherapie
755	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01140438	Falsche Patientenpopulation
756	NCT01181674	Remission Evaluation of Metabolic Interventions in Type 2 Diabetes (REMIT Pilot Trial) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01181674	Falsche Vergleichstherapie
757	NCT01215331	Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents? . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01215331	Falsche Patientenpopulation
758	NCT01240785	Metformin Versus Insulin in Gestational Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01240785	Falsche Patientenpopulation

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
759	NCT01278160	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01278160	Falsche Vergleichstherapie
760	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01341717	Falsche Intervention
761	NCT01399645	Study of Liraglutide Versus Insulin on Liver Fat Fraction in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01399645	Falsche Vergleichstherapie
762	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260 AM4) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01462266	Falsche Vergleichstherapie
763	NCT01486966	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01486966	Falsche Intervention
764	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01519674	Falsche Vergleichstherapie
765	NCT01524705	FLuctuATion Reduction With inSULin and GIp-1 Added togetheR (FLAT-SUGAR) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01524705	Falsche Intervention
766	NCT01648582	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01648582	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
767	NCT01682759	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) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01682759	Falsche Vergleichstherapie
768	NCT01717911	β-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01717911	Falsche Intervention
769	NCT01755156	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 AM4) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01755156	Keine Ergebnisse verfügbar
770	NCT01755468	Early Intermittent Intensive Insulin Therapy as an Effective Treatment of Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01755468	Falsche Intervention
771	NCT01756105	Efficacy of Metformin in Achieving Glycaemia Goals as Recommended for the Treatment of Gestational Diabetes in Non Obese Women . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01756105	Falsche Patientenpopulation
772	NCT01760447	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-289 AM2) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01760447	Falsche Patientenpopulation
773	NCT01855763	Metformin Treatment in Gestational Diabetes and Noninsulin Dependent Diabetes in Pregnancy in a Developing Country . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01855763	Falsche Intervention
774	NCT01871558	Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01871558	Falsche Intervention

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
775	NCT01966978	The Effect of Simple Basal Insulin Titration, Metformin Plus Liraglutide for Type 2 Diabetes With Very Elevated HbA _{1c} - The SIMPLE Study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01966978	Vergleichstherapie
776	NCT01998113	Glyburide and Metformin for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. Systematic Review . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01998113	Keine Ergebnisse verfügbar; Meta-Analyse
777	NTR1775	AFFIRM trial:Alterations in Faecal Flora Intrinsically Related to Metformin. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR1775	Falsche Vergleichstherapie
778	NTR2022	Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in patients with type 2 diabetes. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR2022	Falsche Vergleichstherapie
779	NTR660	Insulin combination therapy in type 2 diabetes. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR660	Falsche Vergleichstherapie
780	SLCTR/2011/009	Treatment with metformin to reduce insulin requirements in Diabetes in Pregnancy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=SLCTR/2011/009	Falsche Patientenpopulation
781	CTRI/2014/02/004418	Comparison of Metformin with Glyburide in gestational diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004418	Falsche Patientenpopulation
782	EUCTR2011-001509-28-IT	Efficacy and mechanisms of a short course of intensified insulin treatment on remission or responsiveness to oral therapy in type 2 diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001509-28-IT	Falsche Vergleichstherapie
783	ISRCTN86503951	Management of Mild Gestational Diabetes Mellitus (GDM) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN86503951	Falsche Patientenpopulation

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
784	NCT00097500	Effects of Exenatide and Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00097500	Falsche Intervention
785	NCT00960661	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 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00960661	Falsche Intervention; Falsche Vergleichstherapie
786	NCT01485614	Study to Assess Safety & Efficacy of Sitagliptin as Initial Monotherapy for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Participants (MK-0431-083) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01485614	Falsche Patientenpopulation
787	NCT02027753	Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Control on DPP-4 Inhibitor Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02027753	Falsche Vergleichstherapie
788	NCT02029846	Glycemia in Diabetic Elders Trial . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02029846	Falsche Intervention
789	NCT02033889	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) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02033889	Falsche Intervention
790	NCT02036515	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) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02036515	Falsche Intervention
791	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02099110	Falsche Intervention
PharmNet.Bund - Clinical Trials (CT)			

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
792	2006-000796-15 - 4032041	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 - 2006-000796-15 - 4032041 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Vergleichstherapie
793	2006-001938-41 - 4032440	Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Treatment - 2006-001938-41 - 4032440 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Vergleichstherapie
794	2006-002354-30 - 4031861	Effect of Acute Insulin Intervention followed by Pioglitazone and Metformin Treatment on Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Patients with inadequate Metabolic Control - 2006-002354-30 - 4031861 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Vergleichstherapie
795	2007-006706-14 - 4033823	Impact of Pioglitazone, Metformin and the combination of both on cardiovascular risk in insulin-treated patients with Type 2 diabetes - The PIOcomb Study - 2007-006706-14 - 4033823 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Patientenpopulation
796	2008-006860-12 - 4034795	Comparative investigation of Insuline glargine versus Metformin as first line drug in treat-ment of early Type 2 Diabetes (GLORY) - 2008-006860-12 - 4034795 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Patientenpopulation
797	2009-009500-39 - 4035247	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 insulin Glargine with either Metformin or Metformin and Sulfonylurea - 2009-009500-39 - 4035247 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Patientenpopulation

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
798	2009-015993-37 - 4035703	Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients - Investigation on Postprandial Excursions of Proinsulin and PAI-1 Levels - 2009-015993-37 - 4035703 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Keine Ergebnisse verfügbar
799	2009-016745-25 - 4035834	Investigation of a switch from Insulin Therapy to a metformin & saxagliptin combination in patients with type 2 diabetes mellitus - 2009-016745-25 - 4035834 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:16.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Patientenpopulation

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)*

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-40 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 4-40 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-40 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie DIA3010 (Clinical Study Report)

Item	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Einschätzung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen im Alter von ≥ 55 und ≤ 80 Jahre mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die mit einer Glucose senkenden Therapie unzureichend kontrolliert sind.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie über 104 Wochen (einschließlich einer 26-wöchigen Kernphase und einer 78-wöchigen Extensionsphase) Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Rosiglitazon wurde zu den ausschließenden Medikationen hinzugefügt, da Rosiglitazon von vielen Märkten zurückgezogen wurde oder Restriktionen unterliegt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: unterschriebene Einverständniserklärung Erwachsene ≥ 55 und ≤ 80 Jahre mit T2DM (Frauen mind. drei Jahre menopausal) $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$ zu (pre) Screening (oder zu Woche -2, falls der HbA_{1c} vor mehr als drei Wochen vor Woche -2 gemessen wurde) und entweder keine OAD-Therapie zum Zeitpunkt des Screening (seit mind. 12 Wochen abgesetzt) oder stabile OAD-Therapie mit einem der zugelassenen Agentien (einschließlich Metformin, Sulfonylharnstoff, DPP-4-Inhibitor, α-Glucosidase-Inhibitor, GLP-1-Analoga oder Insulin für mind. 12 Wochen vor Screening-Visite oder Pioglitazon für mind. sechs Monate vor Screening-Visite) Fasting Plasma Glucose (FPG) < 270 mg/dl (15 mmol/l) zu Woche -2 Nüchtern-Blutzucker aus der Fingerkuppe ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) und < 270 mg/dl (15 mmol/l) am Tag 1 der Visite am Studienzentrum BMI: 20 bis 40 kg/m^2 zum Zeitpunkt des Screening</p> <p>Ausschlusskriterien: wiederholt (d. h. zweimal oder öfter innerhalb</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer Woche) FPG und/oder Nüchtern SMBG Glucose Werte ≥ 270 mg/dl (15 mmol/l) während der Vorbehandlungsphase, trotz Verstärkung von Diät und Bewegung</p> <p>Vorgeschichte einer diabetischen Ketoazidose, Typ-1-Diabetes-mellitus, Pankreas- oder beta-Zelltransplantation oder Diabetes als Folge einer Pankreatitis oder Pankresektomie</p> <p>Behandlung mit Biphosphonat innerhalb 12 Monate vor Screening oder während der Studie</p> <p>falls unter Osteoporose-Therapie (z. B. Östrogensatz, selektive Östrogenrezeptor-Modulator-Therapie (SERM), Calzitonin): kein stabiles Regime (für mind. sechs Monate vor Screening)</p> <p>T-Score $< -2,5$ („an irgendeiner Stelle“) bei einer Person, die momentan unter keiner Behandlung steht (d. h. keine Behandlung mit Östrogensatz, SERM, Calzitonin oder andere non-Biphosphonat-Therapie, die zur Osteoporose Behandlung indiziert ist)</p> <p>Behandlung mit Nebenschilddrüsenhormonen (z. B. Teriparatid) oder Denosumab innerhalb 12 Monate vor Screening</p> <p>schwere Vitamin D-Unterversorgung mit Serum 25-Hydroxy-Vitamin D-Werten ≤ 10 ng/ml zu Zeitpunkt des Screening oder innerhalb 12 Monate vor Screening</p> <p>Hyperkalzämie (definiert als höherer Serum-Kalziumwert als die obere Grenze der Normalwerte zum Zeitpunkt des Screening)</p> <p>Bedingungen, die mit der akkuraten Messung der Knochenmineraldichte interferieren (z. B. schwere Skoliose, degenerative Wirbelsäulenerkrankung, Versteifung der Wirbelsäule oder Metallimplantate, beidseitiger Hüftgelenkersatz oder andere Operationen, die in Metallimplantaten in beiden Hüften resultiert)</p> <p>nicht verheilte Frakturen oder Frakturen innerhalb 12 Monate vor Screening</p> <p>erworbene oder angeborene Knochenerkrankungen, die die Beurteilung der Knochendichte oder des Knochenumsatzes beeinträchtigen könnten (Morbus Paget, Osteomalazie, Osteopetrose, Osteogenesis imperfecta) oder Erhöhung der alkalischen Phosphatase $> 1,5$fach über den oberen Grenzbereich der Normwerte</p> <p>Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Revaskularisierungsmaßnahmen (z. B. Stent oder Bypass) oder Apoplexie innerhalb drei Monate vor Screening bzw. geplante Revaskularisierungsmaßnahme,</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kardiologische Erkrankung der Klasse III-IV in der Vorgeschichte des Patienten</p> <p>nicht kontrollierter Bluthochdruck (Durchschnitt aus drei Blutdruckmessungen mit einem diastolischen Wert ≥ 100 mmHg oder systolischen Wert ≥ 160 mmHg) zu Woche -2</p> <p>eGFR < 50 mm³/min/1,73m² zu Zeitpunkt des Screening (vom zentralen Labor gemessen)</p> <p>für Personen, die Metformin nehmen: Serumkreatinin $\geq 1,4$ mg/dl (124 μmol/l) bei Männern bzw. $\geq 1,3$ mg/dl (115 μmol/l) bei Frauen; keine Kontraindikation zur Behandlung mit Metformin (einschließl. eGFR) basierend auf dem Label des Landes des Studienzentrums</p> <p>Alanin-Aminotransferase-Werte $> 2,0$fach oder Gesamtbilirubin $> 1,5$fach über den oberen Grenzwert der Normwerte zum Zeitpunkt des Screening (für Bilirubin: falls die erhöhten Werte nach Meinung des Prüfarztes und der Zustimmung des medizinischen Betriebsarztes des Sponsors von Morbus Meulengracht herrühren, darf der betreffende Patient an der Studie teilnehmen)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 90 Zentren in 17 Ländern: 38 Zentren in den USA, acht in Kanada, jeweils sechs in Polen und Vereinigtem Königreich Großbritannien und Nordirland, fünf in Kolumbien, jeweils vier in Spanien, Neuseeland und Ukraine, jeweils drei in Australien und Indien, jeweils zwei in Frankreich und Rumänien und jeweils eins in der Schweiz, Griechenland, Schweden, Südafrika und Hong Kong</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>einfachblinde Run-in-Phase für zwei Wochen: eine Kapsel Placebo einmal täglich vor der ersten Mahlzeit bis einschließlich einen Tag vor Ausgangswertuntersuchung am Tag 1</p> <p>doppelblinde Behandlungsphase über 104 Wochen:</p> <p>Randomisierung der Teilnehmer in einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1 in eine der drei Behandlungsgruppen:</p> <p>Canagliflozin 100 mg Canagliflozin 300 mg Placebo</p> <p>jeweils eine Kapsel einmal täglich vor der ersten Mahlzeit zusätzlich zum jeweiligen stabilen Diabetesregime (z. B. Diät, Bewegung und Medikationstherapie)</p>
6	Zielkriterien	

Item	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Ziele:</p> <p>Beurteilung des Effekts von Canagliflozin auf den HbA_{1c} zu Woche 26 im Vergleich zu Placebo</p> <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Beurteilung des Effekts von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf:</p> <p>Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule, Hüfte (einschließl. Oberschenkelhals und gesamter Hüfte) und distalen Unterarm gemessen mit DXA</p> <p>Marker für Knochenumsatz (einschließlich P1NP und CTx)</p> <p>Anteil an Teilnehmern, die einen HbA_{1c} <7% bzw. <6,5% erreichten</p> <p>FPG</p> <p>Körpergewicht</p> <p>Nüchtern-Plasmalipide (LDL-C, HDL-C, Gesamtcholesterin, Verhältnis LDL-C zu HDL-C und Triglyceride)</p> <p>systolischer und diastolischer Blutdruck</p> <p>Zeitspanne bis zur Notfallmedikation und Anteil der Teilnehmer, die Notfallmedikation erhielten</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bei einer angenommenen Gruppendifferenz von 0,5% zwischen Canagliflozin und Placebo und einer allgemeinen Standardabweichung von 1,0% in Bezug auf die Änderung des HbA_{1c} und unter Verwendung eines zweiseitigen Zweistichproben t-Test mit einer Typ-1 Fehlerrate von 0,05 wurde geschätzt, dass 86 randomisierte Teilnehmer pro Behandlungsgruppe nötig sind, um eine zumindest 90%-ige Power zu erreichen, die die Überlegenheit von Canagliflozin gegenüber Placebo nachweist. Um eine größere klinische Erfahrung mit detaillierteren Information zu Sicherheit und Verträglichkeit bei älteren Personen (einschließlich einer präziseren Einschätzung der Knochendichte) bereit stellen zu können, wurden 240 Patienten pro Behandlungsarm randomisiert. Bei einer angenommenen Ausfallrate von 35%, wurde erwartet, dass wenigstens 156 Teilnehmer pro Gruppe die 26-wöchige Behandlungsphase beenden würden.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein wichtiges sekundäres Zielkriterium war die Beurteilung des Effektes von Canagliflozin auf die Knochendichte gemessen an der Veränderung des Prozentsatzes der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule vom Ausgangswert zu Woche 26. Bei einer allgemeinen Standardabweichung von 4,05% (entstammend aus Daten einer zweijährigen Studie zur Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule in der Placebogruppe) und unter Benutzung eines zweiseitigen Zweistichproben-t-Testes mit einer Typ-1-Fehlerrate von 0,05, wurde geschätzt, das 156 Teilnehmer pro Behandlungsgruppe nötig sind, um abzusichern, dass die Halbweite des 95% Konfidenzintervall weniger als 0,9% ist.</p> <p>Unter in Betracht Ziehung beider Zielkriterien mit einer 1:1:1 Zuteilung in zwei Canagliflozingruppen mit unterschiedlicher Dosierung und eine Placebo-Gruppe wurden insgesamt 720 Personen für die Studie randomisiert.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalyse zu Woche 26 für den klinischen Studienbericht zu Woche 26</p> <p>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch: Tod; Lost to follow-up; Rückzug der Einverständniserklärung; persistierende schlechte Compliance eines Teilnehmers; Studienabbruch besser für den Teilnehmer nach Meinung des Prüfarztes; Schwangerschaft, eGFR <30 ml/min/1,73m² (wiederholt und bestätigt innerhalb sieben Tagen); Teilnehmer entwickelte eine Kontraindikation zur begleitenden OAD-Therapie (nach Label des Landes des Studienzentrums) und die Behandlung wurde fortgeführt; abnormale Leberfunktionstests, die die Kriterien für einen Studienabbruch erfüllten (nach Appendix 1 des Studienprotokolls); Aufhebung der Verblindung der Studienmedikation; Initiierung einer unerlaubten Therapie; Behandlung mit einem Corticosteroid an mehr als 14 aufeinander folgenden Tagen (mit Ausnahme von Teilnehmern, die eine Behandlung mit einem topischen, intra-artikulären, inhalierbaren oder intranasalen FS-MMTT benötigen oder begleitende Adrenalinersatz-/Corticosteroidtherapie)</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studienteilnehmer wurden zufällig zu Placebo oder Canagliflozin 100 mg oder 300 mg in einer Ratio von 1:1:1 zugeteilt,

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		basierend auf einem Computer-generierten Randomisierungsplan, der vor Beginn der Studie vom Sponsor bzw. unter Aufsicht des Sponsors eingerichtet wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird ausgeglichen durch Verwendung von permutierten Blöcken von sechs Teilnehmern pro Block und stratifiziert basierend auf zwei Stratifizierungsfaktoren: (1) T-Score der Lendenwirbelsäule ($< -1,5$ oder $\geq -1,5$) und (2) mit oder ohne Behandlung mit PPAR γ -Agens (Pioglitazon). Der Stratifizierungsprozess wird abgewickelt über Abfrage im IVRS oder nach Einloggen ins IWRS.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	IVRS/IWRS wurde benutzt, um die Teilnehmer zufällig zur Studienbehandlung zuzuteilen und die Studienmedikationen auszugeben. IVRS/IWRS wurde benutzt, um die Bestände der Studienmedikationen zu verwalten und so die Verblindung der Studienzentren zu gewährleisten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IVRS/IWRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a), b) und c): verblindet Randomisierungs-codes verblieben bei IVRS/IWRS
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Kapseln in identischer Größe und Aussehen, identisch verpackt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeit: Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des HbA _{1c} von Ausgangswert zu Woche 26. Die Last-observation-carried-forward Methode wurde bei fehlenden 26 Wochenwerten verwendet. Bei erhaltener Notfallmedikation wurden die letzten Messungen von Erhalt der Notfallmedikation verwendet. Für die primären Wirksamkeitsanalysen wurde ein ANCOVA-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den korrespondierenden Ausgangswerten als Kovariate verwendet, basierend auf dem modifizierten intention-to-treat (mITT) Analyse Set. Die Behandlungsdifferenz (jede

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Canagliflozingruppe minus Placebo) wurde mit den Mittelwerten der kleinsten Quadrate und den beidseitigen Konfidenzintervallen geschätzt. Die p-Werte, um die Überlegenheit im HbA_{1c} zu testen, wurden aus den Mittelwerten der kleinsten Quadrate berechnet.</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden mit dem mITT Analyse Set analysiert. Zur Unterstützung wurden auch Analysen mit dem per protocol (PP) Analyse Set durchgeführt. Die Veränderung von Ausgangswert zu Woche 26 in FPG und SBP sowie Veränderung des Prozentsatzes bei Körpergewicht, Nüchtern-Triglyzeride und Nüchtern-HDL-C wurden mit dem gleichen ANCOVA-Modell wie der primäre Wirksamkeitsendpunkt analysiert. Die kategorischen sekundären Wirksamkeitsendpunkte (Anteil der Teilnehmer mit einem HbA_{1c} <7,0%) wurde mit einem logistischen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsfaktoren als fixen Effekten und Ausgangswert des HbA_{1c} als Kovariate analysiert. Durch Verwendung einer starr fortlaufenden Testsequenz wurde der Typ-1-Fehler streng bei 5% kontrolliert.</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Die primären Safety-Analysen für alle und spezifische unerwünschte Ereignisse schlossen Daten nach Initiierung einer Notfallmedikation aus. Sekundäre Safety-Analysen für alle und spezifische unerwünschte Ereignisse wurden mit allen Daten durchgeführt, unabhängig von Initiierung einer Notfallmedikation. Für die anderen Sicherheitsparameter wurden prädefinierte Grenzen für Veränderung und deskriptive Statistik vorgesehen. Die Notfallmedikation, die in der Studie verwendet wurde, wurde pro Gruppe zusammengefasst. Die Zusammenfassungen für alle unerwünschten Ereignisse, Exposition und begleitende Medikationen inklusive der Daten nach Initiierung einer Notfallmedikation wurden bereitgestellt. In der Analyse gab es keine Imputation für fehlende Werte für klinische Laborwerte, vitale Lebenszeichen sowie EKG-Befunde.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen bezüglich der Knochen:</u></p> <p>Die primäre Stelle für die Beurteilung der Knochenmineraldichte unter Canagliflozinbehandlung im Vergleich zu Placebo war die Veränderung der Knochenmineraldichte in der</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lendenwirbelsäule in Prozent vom Ausgangswert zu Woche 26, 52 und 104 (beurteilt vom zentralen Radiologen). Für die Analyse wurde ein ANCOVA-Modell mit Behandlung, Studienzentrum und anderen in der SAP definierten Ausgangscharakteristika als fixe Effekten und Ausgangs-Knochenmineraldichte als Kovariate verwendet. Die Behandlungsdifferenz (Gruppe Canagliflozindosierung minus Placebo-Gruppe) in den Mittelwerten der kleinsten Quadrate und ihre beidseitigen 95%igen Konfidenzintervalle wurden basierend auf diesem Model geschätzt. Die dem ANCOVA-Modell zugrunde liegende Normalverteilung wurde untersucht, wenn die Verteilung als zu grob verletzt erschien, dann wurde eine angemessene Datentransformation für die Analysevariable durchgeführt (z. B. log-Transformation). Die primären Behandlungsvergleiche waren die Gruppe Canagliflozin 300 mg gegenüber Placebo und Canagliflozin 100 mg gegenüber Placebo.</p> <p>Die anderen Messungen zur Knochensicherheit (Knochenmineraldichte an anderen Stellen, Knochenumsatz-Marker und quantitative Computertomografie (nur zur Woche 52)) wurden mit einem gleichen ANCOVA-Modell analysiert. Die Behandlungsdifferenzen zwischen Canagliflozin (100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) und Placebo in Mittelwerten der kleinsten Quadrate und ihre beidseitigen 95% Konfidenzintervalle wurden bereitgestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht zutreffend
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) insgesamt 716 Patienten Placebo: 239 Patienten Canagliflozin 100 mg: 241 Patienten Canagliflozin 300 mg: 236 Patienten</p> <p>b) und c) insg. 714 Patienten Placebo: 237 Patienten Canagliflozin 100 mg: 241 Patienten Canagliflozin 300 mg: 236 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flowchart (Abbildung 6)

Item	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 12.04.2010 - laufende Studie, Data cut off für den Studienbericht: 18.11.2011 Nachbehandlungsphase: 30 Tage follow-up-Kontakt telefonisch oder optional Untersuchung nach Ermessen des Prüfarztes nach Einnahme der letzten Studienmedikation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		

T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus, HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin, OAD: orales Antidiabetikum, DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4, GLP-1: Glucagon-like peptide-1, FPG: Fasting Plasma Glucose, BMI: Body-Mass-Index, SMBG: self-monitoring of blood glucose; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, DXA: bone density scan, Knochendichte Messung, P1NP: procollagen type 1 N propeptide, CTx: C-terminal telopeptide, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, FS-MMTT: frequently-sampled mixed-meal tolerance tests, PPAR γ : Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ , IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; ANCOVA: Kovarianzanalyse (analysis of covariance), EKG: Elektrokardiogramm, SAP: statistical analysis plan, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

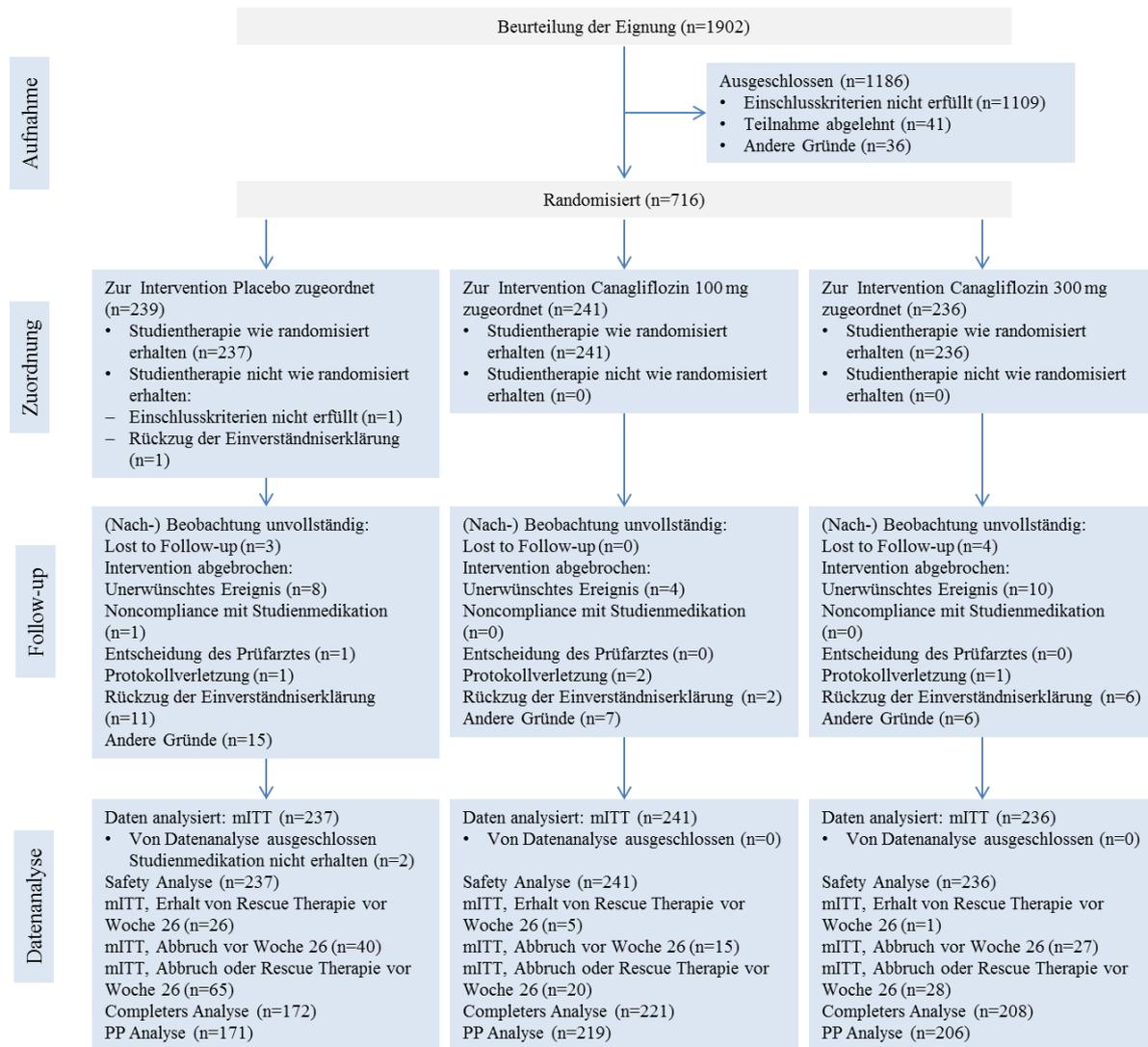


Abbildung 6: Flussdiagramm Studiendesign und –methodik für DIA3010

mITT: modified intent to treat, PP: per protocol

Tabelle 4-41 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie DIA3002 (Clinical Study Report)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo in Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus mit unzureichender glykämischer Kontrolle bei Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	International, multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, dreiarmlig, Phase-III Behandlungszeitraum: 52 Wochen, bestehend aus einer 26-wöchigen Behandlungs- und einer 26-wöchigen Verlängerungsphase Zuteilungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Ausschlusschwelle für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate wurde erhöht um mehr Patienten die Teilnahme zu ermöglichen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Erwachsene Patienten mit T2DM ≥ 18 und ≤ 80 Jahre, die unter Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff die folgenden HbA _{1c} -Kriterien erfüllten: Wenn mindestens die spezifizierten Metformin- und Sulfonylharnstoff-Dosierungen eingenommen wurden: HbA _{1c} $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,5\%$, falls die Dosierungen unterschritten wurden: HbA _{1c} $\geq 7,5\%$ bei Screening und $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,5\%$ bei der Visite zu Woche 2. Ausschlusskriterien: Wiederholte FPG- und/oder SMBG-Werte ≥ 270 mg/dL (15 mmol/L) während der Vorbehandlungsphase trotz intensiver Diät- und Bewegungsberatung. Vorgeschichte diabetischer Ketoazidose, T1DM, Pankreas- oder beta-Zell Transplantation oder sekundäre diabetische Pankreatitis oder Pankreatektomie. Behandlung mit einem PPAR γ -Agonisten (Thiazolidindion [Pioglitazon oder Rosiglitazon]), Insulin (eine einzelne Insulindosis war erlaubt), einem anderen SGLT2-Inhibitor oder einem anderen OAD (außer Metformin und Sulfonylharnstoff) für 12 Wochen vor Screening. Herzinfarkt, instabile Angina, eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Revaskularisierungsmaßnahme (Stent oder Bypass-Operation) oder ein zerebrovaskulärer Vorfall binnen drei Monaten vor Screening, eine geplante Revaskularisierungsmaßnahme oder eine Herzkrankheit nach NYHA Klasse III-IV, ein Befund des 12-lead EKGs, der der dringenden diagnostischen Evaluation oder Intervention bedarf (neue klinisch relevante Arrhythmie oder Erregungsstörung), unkontrollierter Bluthochdruck (DBP ≥ 100 mmHg oder SBP ≥ 160 mmHg zu Woche 2 in einem Durchschnitt von 3 Blutdruckmessungen im Sitzen), Alaninaminotransferase von >2 mal ULN oder Gesamt-Bilirubin von $>1,5$ mal ULN zum Screening.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische internationale Studie, durchgeführt an 85 Zentren in elf Ländern: 38 in den USA, jeweils vier in Mexiko, Belgien, Ungarn, Spanien, Israel, jeweils fünf in Guatemala, Australien und in Russland und jeweils sechs in Frankreich und UK</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Zwei-wöchige einfachblinde Run-in-Phase: eine Kapsel Placebo einmal täglich vor der ersten Mahlzeit. Randomisierung der Teilnehmer 1:1:1 in die Behandlungsgruppen: Canagliflozin 100 mg einmal täglich Canagliflozin 300 mg einmal täglich Placebo 26-wöchige Behandlungsphase, jeweils eine Kapsel einmal täglich vor der ersten Mahlzeit zusätzlich zu einer stabilen Dosis Metformin und Sulfonylharnstoff. 26-wöchige Verlängerungsphase, jeweils eine Kapsel einmal täglich vor der ersten Mahlzeit zusätzlich zu einer stabilen Dosis Metformin und Sulfonylharnstoff</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Ziele: Beurteilung des Effektes von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf den HbA_{1c} zu Woche 26 Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin zu Woche 26 Sekundäre Ziele: Beurteilung des Effektes von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo zu Woche 26 auf: Nüchtern-Plasma-Glucose, Anzahl der Teilnehmer mit einem HbA_{1c} von $<7,0\%$ oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<6,5%, Körpergewicht, Nüchtern-Plasma-Lipide, systolischer und diastolischer Blutdruck, Zeit bis zur Gabe der Notfallmedikation und die Anzahl der Teilnehmer, die Notfallmedikation erhielten, beta-Zell-Funktion im nüchternen Zustand. In einer Gruppe von Patienten (~25%) wurden frequently-sampled mixed-meal tolerance tests (FS-MMTT) durchgeführt. Bei diesen Teilnehmern wurde die Beurteilung noch für die post-prandiale Plasma-Glucosekonzentration, die Insulin-Sekretion und die Insulin-Sensitivität durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer angenommenen Gruppendifferenz von 0,5% zwischen Canagliflozin und Placebo und einer Standardabweichung von 1,0% in Bezug auf die Änderung des HbA _{1c} und unter Verwendung eines 2-Stichproben-, 2-seitigen t-Tests mit einer Typ-1-Fehlerrate von 0,05, wurde geschätzt, dass 85 randomisierte Teilnehmer pro Behandlungsarm nötig sind um mindestens eine 90%ige Power zu erreichen. Um den Erfahrungsschatz zur Sicherheit und Tolerierbarkeit von Canagliflozin zu erhöhen wurde die Stichprobengröße etwas angehoben und es wurden ca. 150 Teilnehmer auf jeden Behandlungsarm randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Analyse zu Woche 26 für den Studienbericht zu Woche 26. Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch: Tod, lost to follow-up, Rückzug der Einverständniserklärung, schlechte Compliance, Sponsor oder behandelnder Arzt glaubten, ein Studienabbruch sei im besten Interesse des Patienten, Schwangerschaft, Auftreten einer Kontraindikation für Metformin oder Sulfonylharnstoff, Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L) bei Männern oder $\geq 1,4$ mg/dL (124 μ mol/L) bei Frauen oder eGFR < 50 ml/min/1,73m ² , Leberfunktionsstörung, Entblindung der Studienmedikation, Notfallmedikation-Kriterien erfüllt, eine in den Ausschlussgründen genannte Therapie wurde initiiert, Behandlung mit einem Corticosteroid für mehr als 14 aufeinanderfolgende Tage.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Teilnehmer wurden zufällig einem der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		drei Behandlungsarme mit einer Ratio von 1:1:1 zugewiesen. Die Zuweisung basierte auf einem Computer generierten Behandlungsplan, der vom Sponsor vor Beginn der Studie erstellt wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde durch die Verwendung von permutierten Blöcken zu je 6 Teilnehmern ausgeglichen. Es wurden 2 Stratifizierungsfaktoren verwendet: (1) initiale Dosisanpassung für Metformin und Sulfonylharnstoff durchgeführt, (2) Teilnahme an den frequently-sampled mixed-meal tolerance tests.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	IVRS/IWRS wurde benutzt um die Teilnehmer zufällig einem Behandlungsarm zuzuweisen und die Studienmedikation auszugeben. IVRS/IWRS wurde benutzt, um die Bestände der Studienmedikation zu verwalten und so die Verblindung der Studienzentren zu gewährleisten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IVRS/IWRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a), b) und c) verblindet. Randomisierungs-codes verbleiben bei dem IVRS/IWRS
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Kapseln in identischer Größe, Aussehen, identisch verpackt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeit: Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des HbA _{1c} -Wertes vom Ausgangswert (Baseline) zu Woche 26. Die Last-observation-carried-forward Methode wurde angewendet, wenn 26 Wochen-Daten fehlten. In Patienten, die Notfallmedikation erhielten, wurde der letzte vor Erhalt der Notfallmedikation verwendet. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde ein ANCOVA-Modell mit den Behandlungs-Stratifizierungsfaktoren (OAD Dosisanpassung und Teilnahme an den FS-MMTT) als feste Effekte und dem Ausgangs-HbA _{1c} -Wert als Kovariate basierend auf dem mITT-Datensatz verwendet. Die Behandlungsdifferenz (jede

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Canagliflozingruppe - Placebo) wurde mit den Mittelwerten der kleinsten Quadrate und den beidseitigen 95% Konfidenzintervallen geschätzt. Die p-Werte, um die Überlegenheit der HbA_{1c}-Reduktion zu zeigen, wurden aus den Mittelwerten der kleinsten Quadrate berechnet.</p> <p>Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde mit dem mITT-Datensatz durchgeführt. Unterstützend wurden Analysen anhand des per protocol (PP)-Datensatzes durchgeführt. Die kontinuierlichen sekundären Endpunkte (FPG, SBP, Gewichtsänderung, Nüchtern-Triglyzeride, und Nüchtern-HDL-C zu Woche 26) wurden mit demselben ANCOVA-Modell analysiert wie der primäre Sicherheitsendpunkt. Die kategorischen sekundären Wirksamkeitsendpunkte (Ratio Patienten mit HbA_{1c} <7,0%) wurde mit einem logistischen Modell mit Behandlungs- und Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und der Ausgangs-HbA_{1c} als Kovariate. Der Typ-1-Fehler wurde bei 5% durch eine fortlaufende Testsequenz kontrolliert.</p> <p>Pharmakodynamik:</p> <p>Es wurden zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 26 für die Patienten, die an den FS-MMTT teilnahmen, in ausgewählten Zentren ausgewertet (Änderung PPG 1, 2 und 3 Stunden nach dem Ausgangswert (Baseline), Glucose AUC_{0-3h}, C-Peptid AUC_{0-3h} zu Glucose AUC-Verhältnis, insulinogener Index, Insulin-Sekretion [modellbasiert], Insulin-Sensitivität [modellbasiert], renale Glucoseschwelle). Zum Auswertungszeitpunkt wurden Änderungen und Absolutwerte deskriptiver Parameter (N, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Bereich der Verteilung) von Ausgangswert (Baseline) zu Woche 26 für jeden Behandlungsarm dargestellt. Zu Woche 26 wurden die Differenzen und 95% Konfidenzintervalle der deskriptiven Parameter der beiden Canagliflozingruppen gegen Placebo mit einer ANCOVA mit Behandlungs- und Stratifizierungsfaktoren als fixen Effekten und den Ausgangswerten der entsprechenden deskriptiven Parameter als Kovariaten dargestellt.</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Die Inzidenz (Anzahl Teilnehmer mit einem oder mehr Ereignissen in jeder Kategorie) der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>UE, Todesfälle, UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führen, und schwerer UE die zum Absetzen der Studienmedikation führen, wurden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Die Gruppe spezifischer, im Protokoll vordefinierter UE, für deren Analyse (z. B. Zeit bis zum ersten Ereignis) zusätzliche Daten benötigt werden, beinhaltete Harntraktinfektionen und Genitalmykosen (bei beiden Geschlechtern). Die primären Sicherheitsanalysen für die Gesamtrate der UE und für spezifische UE wurden mit sämtlichen Daten durchgeführt, unabhängig davon, ob Notfallmedikation gegeben wurde. Grenzwerte für tolerierte Änderungen wurden vordefiniert und deskriptive Statistik wurde für andere Safety-Parameter durchgeführt.</p>
12b	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Deskriptive Statistik, inklusive des 95%-igen Konfidenzintervalls der Änderung gegen Ausgangswert wurde für die folgenden Subgruppen durchgeführt (sofern die Gruppe mindestens 60 Patienten umfasste):</p> <p>Initiale OAD-Dosisanpassung. Männlich, weiblich. <65, ≥65 Jahre. Hautfarbe: weiß, schwarz oder Amerikaner afrikanischer Herkunft, asiatisch, andere Ethnizität: latein-amerikanisch oder hispanisch, nicht latein-amerikanisch oder hispanisch, keine Angabe Ausgangswert BMI <30 oder ≥30 kg/m² Ausgangswert HbA_{1c}: <8% , 8 bis ≤9%, >9% Ausgangswert nüchtern HOMA2-% B (beta-Zell Funktion): ≤Median, oder >Median Ausgangswert-nüchtern-HOMA2-IR (Insulin-Resistenz): ≤Median, oder >Median Ausgangswert eGFR <90, ≥90 ml/min/1,73m² Die Interaktion der Behandlung mit jeder Subgruppe wurde mit dem ANCOVA-Modell analysiert, das auch für die Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte verwendet wurde, mit einem zusätzlichen Interaktionsterm. Wenn eine Interaktion beobachtet wurde (Signifikanz <0,1), wurden weitere Analysen durchgeführt, um die Art der Interaktion (qualitativ oder quantitativ) zu bestimmen.</p>
Resultate		
13	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) insgesamt 469 Patienten Placebo: 156 Patienten Canagliflozin 100 mg: 157 Patienten Canagliflozin 300 mg: 156 Patienten b) und c) insg. 469 Patienten Placebo: 156 Patienten Canagliflozin 100 mg: 157 Patienten Canagliflozin 300 mg: 156 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flowchart (Abbildung 7)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 07.04.2010 – 08.09.2011* (* Zeitpunkt, zu dem der letzte Teilnehmer die 26-wöchige Behandlungsphase beendete) An diesen Zeitraum schloss sich eine 26-wöchige Verlängerungsphase an, gefolgt von einer 30-tägigen Post-treatment-Phase. Die Verlängerungsphase endete am 17.04.2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde wie vorgesehen beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus, HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin, FPG: fasting plasma glucose, SMBG: self-monitoring of blood glucose, T1DM: Typ-1-Diabetes-mellitus, PPAR γ : Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ , SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose co-transporter) 2, OAD: Orales Antidiabetikum; NYHA: New York Heart Association, EKG: Elektrokardiogramm, DBP: Diastolischer Blutdruck (diastolic blood pressure), SBP: Systolischer Blutdruck (systolic blood pressure), ULN: upper limit of normal, FS-MMTT: frequently-sampled mixed-meal tolerance tests, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, IVRS: Interactive Voice Response System, IWRS: Interactive Web Response System, ANCOVA: Kovarianzanalyse (analysis of covariance), mITT: , HDL: High Density Lipoprotein, AUC: area under the curve, UE: Unerwünschtes Ereignis, BMI: Body-Mass-Index, HOMA2: homeostasis model assessment 2, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

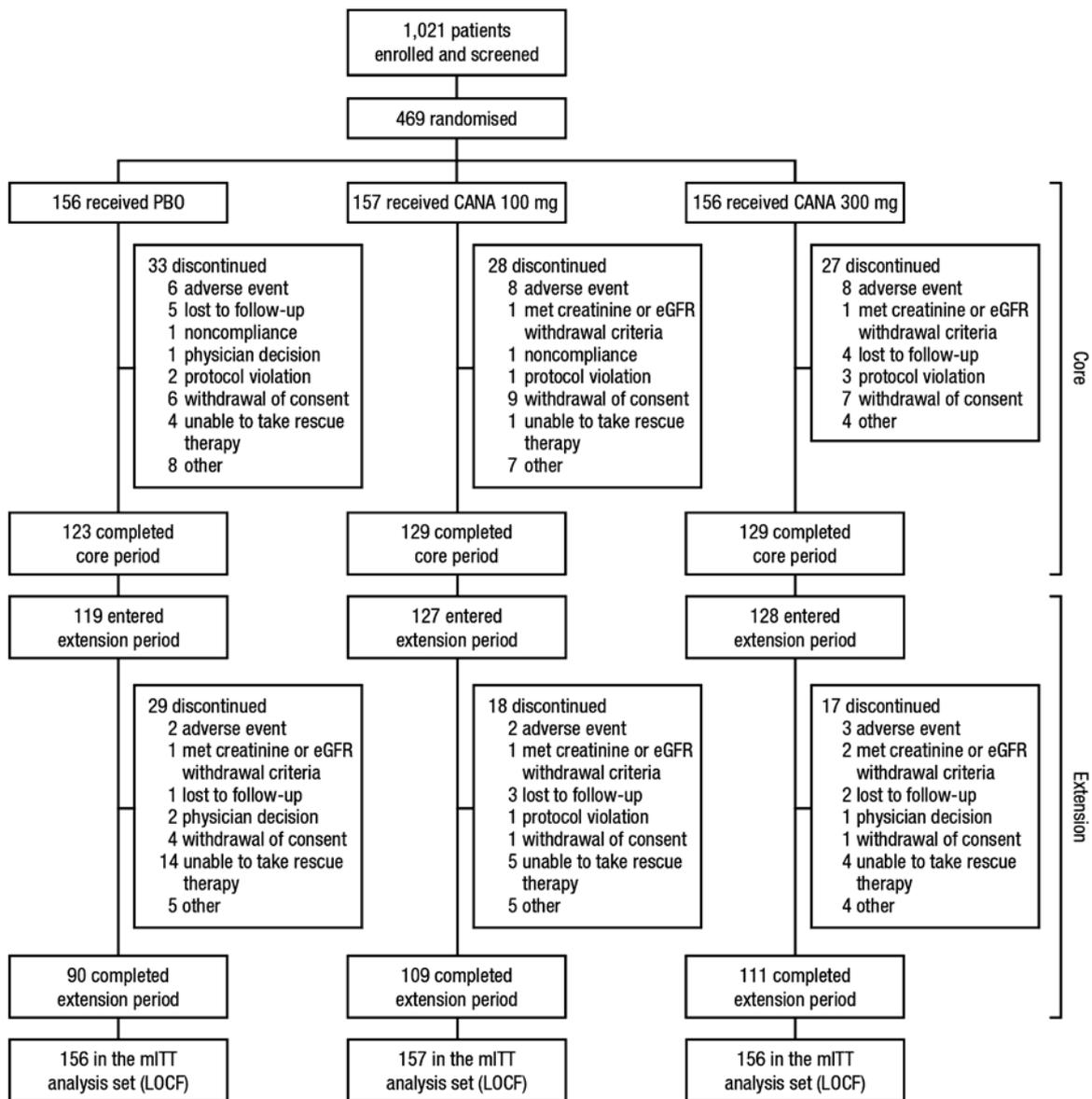


Abbildung 7: Flussdiagramm Studiendesign und –methodik für DIA3002

PBO: Placebo, CANA: Canagliflozin, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, mITT: modified intent to treat, LOCF: last observation carried forward

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 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DIA3002

Studie: DIA3002**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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 Metformin and Sulphonylurea Therapy	CSR

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

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:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Es liegen keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien zur zVT im Vergleich zu dem benötigten Brückenkomparator (Metformin+Sulfonylharnstoff) vor, daher kann der Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (Metformin+Humaninsulin) nicht bewertet bzw. dargestellt werden.

Daher wurde der Verzerrungsaspekt auf Endpunktebene pro Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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:

Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DIA3010

Studie: DIA3010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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 Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Glucose Lowering Therapy	CSR

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

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 neinAngaben 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:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Es liegen keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien zur zVT im Vergleich zu dem benötigten Brückenkomparator (Metformin+Sulfonylharnstoff) vor, daher kann der Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (Metformin+Humaninsulin) nicht bewertet bzw. dargestellt werden.

Daher wurde der Verzerrungsaspekt auf Endpunktebene pro Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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:

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 zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
