

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

Als Monotherapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	30
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	35
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	35
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	80
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität - RCT.....	81

4.3.1.3.1.2	Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse - RCT	87
4.3.1.3.1.3	Hypoglykämien - RCT	92
4.3.1.3.1.4	Veränderung des Körpergewichts - RCT	103
4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse - RCT	107
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	117
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität - RCT	118
4.3.1.3.2.2	Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse - RCT	119
4.3.1.3.2.3	Hypoglykämien - RCT	121
4.3.1.3.2.4	Veränderung des Körpergewichts - RCT	128
4.3.1.3.2.5	Unerwünschte Ereignisse - RCT	132
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	142
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	147
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	147
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	147
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	147
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	147
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	148
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	150
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	150
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	150
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	150
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	151
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	151
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	152
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	153
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	153
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	154
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	154
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	155
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	155
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	155
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	160
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	160
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	160
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	160
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	161
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	161

4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	162
4.7	Referenzliste.....	166
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	173
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	177
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	179
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	181
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	311
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	364

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	27
Tabelle 4-2: A priori spezifizierte Auswahl von Preferred Terms des MedDRA Systems zur Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse.....	37
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1).....	74
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2).....	74
Tabelle 4-11: HbA1c-Senkung, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	77
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität	81
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse	87
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien	93
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Effektmaß Hazard Ratio und Relatives Risiko) aus RCT nach Studie, nach Nierenstatus, sowie nierenstatusübergreifend mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung des Körpergewichts	103
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	107
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-30: Subgruppen, Gesamtmortalität nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-31: Subgruppen, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-32: Subgruppen, Hypoglykämien nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-33: Subgruppen, Veränderung des Körpergewichts nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-34: Subgruppen Unerwünschte Ereignisse nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-35: Übersicht der Ergebnisse des direkten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	143
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	147
Tabelle 4-37: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	148
Tabelle 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	148
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	149
Tabelle 4-40: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	149
Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	151
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151
Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	152

Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-45: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	157
Tabelle 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	160
Tabelle 4-47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010.....	312
Tabelle 4-48 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-10.....	322
Tabelle 4-49 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-20.....	330
Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P251.....	336
Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P063.....	345
Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P073.....	355
Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P010.....	365
Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P251.....	374
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P063.....	382
Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P073.....	391

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 2: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	85
Abbildung 3: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	85
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse in den Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Gesamtmortalität (Kumulative Inzidenzkurven)	86
Abbildung 5: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	90
Abbildung 6: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	91
Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (Kumulative Inzidenzkurven)	92
Abbildung 8: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/dl) aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	99
Abbildung 9: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/dl) aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	99
Abbildung 10: Meta-Analyse der Studien Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (2,8 mmol/dl) aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	100
Abbildung 11: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (3,9 mmol/dl) aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	100
Abbildung 12: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Schwere hypoglykämische Ereignisse (Peto Odds Ratio, Peto-Modell) aus RCT; Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	101
Abbildung 13: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Schwere hypoglykämische Ereignisse aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	101

Abbildung 14: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse (Peto Odds Ratio, Peto-Modell) aus RCT; Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	102
Abbildung 15: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	102
Abbildung 16: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Veränderung des Körpergewichts (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	106
Abbildung 17: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Veränderung des Körpergewichts (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	106
Abbildung 18: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Relatives Risiko, Random Effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	112
Abbildung 19: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	112
Abbildung 20: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	113
Abbildung 21: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	114
Abbildung 22: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	115
Abbildung 23: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	115
Abbildung 24: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Nierenfunktionsstörung (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	116
Abbildung 25: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Nierenfunktionsstörung (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	117
Abbildung 26: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Veränderung des Körpergewichts nach Alter (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	130
Abbildung 27: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Veränderung des Körpergewichts nach Alter (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	130

Abbildung 28: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Veränderung des Körpergewichts nach Geschlecht (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	131
Abbildung 29: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Veränderung des Körpergewichts nach Geschlecht (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	131
Abbildung 30: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	136
Abbildung 31: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	136
Abbildung 32: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	137
Abbildung 33: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	137
Abbildung 34: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	138
Abbildung 35: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	138
Abbildung 36: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	139
Abbildung 37: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	139
Abbildung 38: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	140
Abbildung 39: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	140
Abbildung 40: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	141
Abbildung 41: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	141
Abbildung 42 (Anhang): Patientenfluss Woche 0 bis 12.....	321

Abbildung 43 (Anhang): Patientenfluss Woche 0 bis 52.....	329
Abbildung 44 (Anhang): Patientenfluss Woche 0 bis 106.....	335
Abbildung 45 (Anhang): Patientenfluss.....	344
Abbildung 46 (Anhang): Patientenfluss Woche 0 bis 54.....	354
Abbildung 47 (Anhang): Patientenfluss Woche 0 bis 54.....	363

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AN	Allokationsnummer
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
APaT	All Patients as Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	Bis In Die (zweimal täglich)
BMI	Body Mass Index
CABG	Koronararterien-Bypass
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FPG	Fasting Plasma Glucose (Nüchternplasmaglukose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like-Peptide 1, Inkretinhormon
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMA	Homeostatic Model Assessment
HR	Hazard Ratio

ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
LVCF	Last Value Carried Forward
MACE	Major Adverse Cardiac Events (Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MITT	Modified Intention to Treat
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
MTC	Mixed Treatment Comparison
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NYHA	New York Heart Association
PP	Per Protocol
PPAR γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QD	Quaque Die (einmal täglich)
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
QW	Einmal wöchentlich
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SBGM	Self Blood Glucose Monitoring
SD	Standardabweichung
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TG	Triglyzeride
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TID	Ter In Die (dreimal täglich)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Level of Normal (oberer Normwert)
WHO	World Health Organization

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.

Mit dem vorliegenden Dossier kommt MSD Sharp & Dohme GmbH der Aufforderung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 1. April 2016 nach, ein vollständiges Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Sitagliptin aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses nach § 35a SGB V für Sitagliptin einzureichen.

Tabelle 4-A listet die wichtigsten Änderungen im Vergleich zur Ersteinreichung. Im Vergleich zur Ersteinreichung bleibt unsere Gesamtaussage zur Feststellung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens basierend auf den Studien P010, P063, P073 und P251 unverändert, da keine weitere bewertungsrelevante Evidenz identifiziert wurde.

Tabelle 4-A: Änderungen im vorliegenden Dossier

Änderung zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Überführung der Inhalte in die Dokumentvorlage vom 18.04.2013. • Aktualisierung der Informationsbeschaffung inkl. Dokumentation gemäß der Dokumentvorlage vom 18.04.2013. • Beschreibungen zur verwendeten statistischen Methodik im Ergebnisteil des Erstdossiers finden sich nun unter Abschnitt 4.2 Methodik.
Ergänzung von Informationen aus der MSD Stellungnahme, der IQWiG Nutzenbewertung und des G-BA Beschlusses	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analysen eingeschränkt auf keine bis mäßige Nierenfunktionsstörung, um den Einfluss des Zulassungsstatus von Sulfonylharnstoffen auf die Zusatznutzenaussagen zu ermöglichen. • Verzicht auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs, da geeignete Studien für einen direkten Vergleich vorliegen. • Nachweis zur eindeutigen Zuordnung des strittigen Todesfalls zum Stratum „mäßige Nierenfunktionsstörung“. • Darstellung der Ergebnisse zu Schwerwiegenden Hypoglykämien. • Darstellung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung, Beginn einer Dialyse).

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sitagliptin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimperid), welche vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 sind

vergleichende Studien mit Glipizid bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden von MSD entsprechend dargestellt.

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts sowie Unerwünschte Ereignisse auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien. Diese Endpunkte sind gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) patientenrelevant.

Datenquellen

Alle Studien zu Sitagliptin im vorliegenden Anwendungsgebiet, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden bzw. für die MERCK & Co., Inc., und deren Konzerngesellschaften einschließlich MSD SHARP & DOHME GMBH regulatorischer Sponsor bzw. auf andere Weise finanziell beteiligt sind oder war, wurden aufgelistet. Ferner wurden systematische bibliografische Literaturrecherchen nach relevanten Studien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane sowie Recherchen in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) durchgeführt. Die Selektion der für diese Nutzenbewertung relevanten Studien wurde entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Vergleichsintervention entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA für dieses Anwendungsgebiet festgelegt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt. Die Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Es werden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (Tabelle 4–B).

Tabelle 4–B: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin als Monotherapie, Anwendung entsprechend Zulassung	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid ^a), Anwendung entsprechend Zulassung.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse • Hypoglykämien • Veränderung des Körpergewichts • Unerwünschte Ereignisse • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
<p>a: Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden von MSD entsprechend dargestellt. RCT: Randomized Controlled Trial.</p>		

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

Die relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements überprüft und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden die Studienberichte betrachtet. Es erfolgte ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Ergebnisberichte aus Studienregistern, Abstracts, Vollpublikationen). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend für die gesamte eingeschlossene Studie und endpunktspezifisch bewertet. Alle Ergebnisse werden – soweit möglich – nierenstatusbezogen sowie nierenstatusübergreifend metaanalysiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von drei aktiv-kontrollierten, doppelblinden Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) sowie einer aktiv-kontrollierten, doppelblinden Nachzulassungsstudie P251. Insgesamt wurden 1.273 erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker über bis zu 106 Wochen beobachtet.

Es wurden Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion untersucht: Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100 mg/Tag) wurden in der Studie P010 sowie im stratifiziert randomisierten Stratum 1 der Studie P251 untersucht. Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50 mg/Tag) wurden das stratifiziert randomisierte Stratum 2 der Studie P251 sowie das stratifiziert randomisierte Stratum 1 der Studie P063 herangezogen. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 25 mg/Tag) wurden im stratifiziert randomisierten Stratum 2 der Studie P063 und in der Studie P073 untersucht. In den drei Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid untersucht. In der Studie P251 wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimепirid untersucht.

Die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden vergleichend pro Studie, pro Nierenfunktionsstatus (keine bzw. leichte, mäßige und schwere Nierenfunktionsstörung), übergreifend für Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie übergreifend für alle Patienten beschrieben (Tabelle 4–C).

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten bzw. deren metaanalytische Zusammenfassung können Tabelle 4–C entnommen werden.

Tabelle 4–C: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Monotherapie		Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^b	
		Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert
Mortalität											
Gesamt mortalität	P010	122	0 (0,0%)	123	2 (1,6%)	0,14 [0,01; 2,18]	0,158	0,14 [0,03; 0,60]	0,009	0,49 [0,23; 1,03]	0,058
	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)	—	—				
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	—	—				
	P063 Stratum 1	149	0 (0,0%)	154	5 (3,2%)	0,14 [0,02; 0,80]	0,027				
	P063 Stratum 2	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)	0,75 [0,32; 1,76]	0,503				
P073	64	6 (9,4%)	65	10 (15,4%)	—	—	0,75 [0,32; 1,76]	0,503			
Morbidität											
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P010	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,13 [0,01; 1,30]	0,083	0,52 [0,14; 1,94]	0,332	0,69 [0,29; 1,60]	0,384
	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)	—	—				
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	—	—				
	P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)	1,03 [0,21; 5,19]	0,967				
	P063 Stratum 2	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)	0,83 [0,27; 2,54]	0,748				
P073	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)	—	—	0,83 [0,27; 2,54]	0,748			
Veränderung des Körpergewichts			Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P010	30	-0,6 (3,1)	22	1,3 (6,1)	-0,79 [-1,47; -0,11]	0,023	-1,08 [-1,61; -0,56]	<0,001	-1,29 [-1,85; -0,73]	<0,001
	P251 Stratum 1	191	-0,2 (3,2)	187	0,6 (2,9)	—	—				
	P251 Stratum 2	14	0,8 (2,2)	16	1,9 (2,2)	—	—				
	P063 Stratum 1	102	0,0 (3,0)	108	1,4 (3,3)	-1,51 [-2,33; -0,68]	<0,001				
	P063 Stratum 2	41	-1,6 (5,1)	40	0,8 (3,3)	-1,85 [-3,30; -0,39]	0,013				
P073	45	-0,3 (4,1)	41	1,1 (4,5)	—	—	-1,85 [-3,30; -0,39]	0,013			
Sonstige unerwünschte Ereignisse						Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt	P010	122	104 (85,2%)	123	96 (78,0%)	1,08 [0,98; 1,19]	0,138	1,05 [0,96; 1,14]	0,325	1,01 [0,93; 1,10]	0,771
	P251 Stratum 1	222	111 (50,0%)	220	105 (47,7%)	—	—				
	P251 Stratum 2	19	7 (36,8%)	16	10 (62,5%)	—	—				
	P063 Stratum 1	149	111 (74,5%)	154	113 (73,4%)	0,86 [0,53; 1,42]	0,561				
	P063 Stratum 2	61	37 (60,7%)	58	43 (74,1%)	0,93 [0,75; 1,16]	0,529				
P073	64	54 (84,4%)	65	54 (83,1%)	—	—	0,93 [0,75; 1,16]	0,529			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P010	122	12 (9,8%)	123	19 (15,4%)	0,70 [0,37; 1,31]	0,267	0,93 [0,60; 1,42]	0,729	0,90 [0,64; 1,26]	0,522
	P251 Stratum 1	222	6 (2,7%)	220	6 (2,7%)	—	—				
	P251 Stratum 2	19	1 (5,3%)	16	0 (0,0%)	—	—				
	P063 Stratum 1	149	27 (18,1%)	154	25 (16,2%)	1,19 [0,66; 2,14]	0,570				
	P063 Stratum 2	61	12 (19,7%)	58	13 (22,4%)	0,85 [0,49; 1,47]	0,550				
P073	64	23 (35,9%)	65	26 (40,0%)	—	—	0,85 [0,49; 1,47]	0,550			
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	P010	122	5 (4,1%)	123	13 (10,6%)	0,47 [0,21; 1,05]	0,065	0,61 [0,33; 1,11]	0,103	0,69 [0,43; 1,10]	0,122
	P251 Stratum 1	222	3 (1,4%)	220	4 (1,8%)	—	—				
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	—	—				
	P063 Stratum 1	149	9 (6,0%)	154	11 (7,1%)	0,84 [0,34; 2,07]	0,700				
	P063 Stratum 2	61	7 (11,5%)	58	7 (12,1%)	0,85 [0,40; 1,81]	0,665				
P073	64	7 (10,9%)	65	9 (13,8%)	—	—	0,85 [0,40; 1,81]	0,665			

(Fortsetzung)

Tabelle 4–C: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Fortsetzung)

Monotherapie	Sitagliptin	Sulfonylharnstoff	Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a				
Tage mit Ereignissen unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf											
	Tage insgesamt	Tage mit Ereignis	Tage insgesamt	Tage mit Ereignis	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert	
Symptomatische Hypoglykämien											
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P010 P251 Stratum 1 P251 Stratum 2 P063 Stratum 1 P063 Stratum 2 P073	54397 43388 3286 50332 20608 21079	1 1 0 17 3 7	47537 41931 3582 53511 19350 20623	79 17 11 55 20 16	0,02 [0,01; 0,09] — 0,20 [0,07; 0,57] — 0,22 [0,06; 0,75]	<0,001 — 0,003 — 0,015	— 0,07 [0,03; 0,17] — — 0,22 [0,06; 0,75]	<0,001 — — — 0,015	0,08 [0,04; 0,15] — — — —	<0,001 — — — —
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P010 P251 Stratum 1 P251 Stratum 2 P063 Stratum 1 P063 Stratum 2 P073	54397 43388 3286 50332 20608 21079	0 0 0 4 1 5	47537 41931 3582 53511 19350 20623	9 1 0 16 7 7	— — 0,27 [0,08; 0,88] — 0,26 [0,05; 1,29]	— — 0,030 — 0,099	— 0,15 [0,05; 0,47] — — 0,26 [0,05; 1,29]	— 0,001 — — 0,099	0,19 [0,08; 0,45] — — — —	<0,001 — — — —
Schwere hypoglykämische Ereignisse ^d	P010 P251 Stratum 1 P251 Stratum 2 P063 Stratum 1 P063 Stratum 2 P073	54397 43388 3286 50332 20608 21079	0 1 0 3 0 0	47537 41931 3582 53511 19350 20623	6 4 0 9 7 8	0,08 [0,01; 0,95] — — 0,94 [0,11; 8,16] — —	0,045 — — 0,958 — —	— 0,29 [0,07; 1,31] — — — —	0,108 — — — — —	0,09 [0,02; 0,44] — — — — —	0,003 — — — — —
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse ^e	P010 P251 Stratum 1 P251 Stratum 2 P063 Stratum 1 P063 Stratum 2 P073	54397 43388 3286 50332 20608 21079	0 0 0 3 0 0	47537 41931 3582 53511 19350 20623	0 0 0 3 3 5	— — — 1,26 [0,27; 6,88] — —	— — — 0,712 — —	— — — 1,10 [0,22; 5,56] — —	— — — 0,906 — —	— — — 0,29 [0,05; 1,66] — —	— — — 0,165 — —
Patienten mit Ereignissen											
	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio ^f [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio ^f [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio ^f [95%-KI]	p-Wert	
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P010 P251 Stratum 1 P251 Stratum 2 P063 Stratum 1 P063 Stratum 2 P073	122 222 19 149 61 64	1 (0,8%) 1 (0,5%) 0 (0,0%) 9 (6,0%) 3 (4,9%) 4 (6,3%)	123 220 16 154 58 65	26 (21,1%) 8 (3,6%) 3 (18,8%) 23 (14,9%) 11 (19,0%) 7 (10,8%)	0,14 [0,07; 0,29] — 0,35 [0,17; 0,70] — 0,37 [0,16; 0,84]	<0,001 — 0,003 — 0,020	— 0,22 [0,14; 0,36] — — 0,37 [0,16; 0,84]	<0,001 — — — 0,020	0,25 [0,17; 0,38] — — — —	<0,001 — — — —
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P010 P251 Stratum 1 P251 Stratum 2 P063 Stratum 1 P063 Stratum 2 P073	122 222 19 149 61 64	0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 4 (2,7%) 1 (1,6%) 2 (3,1%)	123 220 16 154 58 65	7 (5,7%) 1 (0,5%) 0 (0,0%) 13 (8,4%) 6 (10,3%) 4 (6,2%)	0,13 [0,03; 0,53] — — 0,34 [0,13; 0,90] — 0,32 [0,10; 0,96]	0,004 — — 0,030 — 0,040	— 0,25 [0,11; 0,55] — — 0,32 [0,10; 0,96]	<0,001 — — — 0,040	0,27 [0,14; 0,52] — — — —	<0,001 — — — —
Schwere hypoglykämische Ereignisse ^d	P010 P251 Stratum 1 P251 Stratum 2 P063 Stratum 1 P063 Stratum 2 P073	122 222 19 149 61 64	0 (0,0%) 1 (0,5%) 0 (0,0%) 3 (2,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	123 220 16 154 58 65	3 (2,4%) 3 (1,4%) 0 (0,0%) 3 (1,9%) 3 (5,2%) 5 (7,7%)	0,24 [0,05; 1,05] — — 1,03 [0,21; 5,19] — 0,13 [0,03; 0,52]	0,060 — — 0,967 — 0,004	— 0,47 [0,16; 1,39] — — 0,13 [0,03; 0,52]	0,173 — — — 0,004	0,29 [0,12; 0,68] — — — —	0,004 — — — —
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse ^e	P010 P251 Stratum 1 P251 Stratum 2 P063 Stratum 1 P063 Stratum 2 P073	122 222 19 149 61 64	0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 3 (2,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	123 220 16 154 58 65	0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 3 (1,9%) 2 (3,4%) 4 (6,2%)	— — — 1,03 [0,21; 5,19] — 0,13 [0,03; 0,65]	— — — 0,967 — 0,010	— — — 1,03 [0,21; 5,19] — 0,13 [0,03; 0,65]	— — — 0,967 — 0,010	— — — 0,37 [0,12; 1,15] — —	— — — 0,080 — —

a: Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30–49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35–49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

b: Nierenstatusübergreifende Auswertung

c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.

d: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

e: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

Studiendauer: P010: 106 Wochen; P251: 30 Wochen; P063: 54 Wochen; P073: 54 Wochen

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignissen; kg: Kilogramm; eGFR = Glomeruläre Filtrationsrate

Gesamtmortalität

Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus ist über bis zu zwei Jahre bezüglich inzidenter Todesfälle ein numerischer Vorteil von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff sichtbar. Bei Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt (0 vs. 7 Ereignisse; Peto-Odds Ratio = 0,14; 95 %-KI: [0,03; 0,60]; $p = 0,009$) zugunsten von Sitagliptin. Die metaanalytische Zusammenfassung aller Einzelstudienresultate bestätigt den Trend einer geringeren Gesamtmortalität unter Sitagliptin (10 vs. 20 Ereignisse; Peto-Odds Ratio = 0,49; 95 %-KI: [0,23; 1,03]; $p = 0,058$).

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

In der zweijährigen Studie P010 bei Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung treten numerisch weniger Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf. Dieser Unterschied ist bei den kürzeren Studien P251, P063 und P073 nicht erkennbar. Die Meta-Analysen der Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie aller Einzelstudien ergeben für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

Hypoglykämien

Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus treten unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff deutlich weniger bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl) auf; bei schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

Die Meta-Analysen der Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie aller Einzelstudien für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl) zeigen statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Sitagliptin sowohl im Anteil an Patienten mit Ereignissen ($p < 0,001$) als auch in den Tagen mit Ereignissen ($p < 0,001$). Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigt die Meta-Analyse über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin beim Anteil an Patienten mit Ereignissen ($p = 0,004$). Bei den Schwerwiegenden Hypoglykämien konnte anhand der Meta-Analysen kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin gezeigt werden.

Veränderung des Körpergewichts

In den adipösen bzw. präadipösen Studienpopulationen P010 (BMI = 31 kg/m^2), P251 (BMI = 30 kg/m^2), P063 (BMI = 27 kg/m^2) und P073 (BMI = 27 kg/m^2) zeigte sich eine geringere Körpergewichtszunahme unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff. Bei Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (Mittelwertdifferenz in Kilogramm -1,08; 95 %-KI [-1,61; -0,56]; $p < 0,001$) zugunsten von Sitagliptin. Die metaanalytische Zusammenfassung aller Einzelstudienresultate bestätigt dieses Ergebnis (Mittelwertdifferenz in Kilogramm -1,29; 95 %-KI [-1,85; -0,73]; $p < 0,001$).

Unerwünschte Ereignisse

In keiner der Studien fanden sich statistisch signifikante bzw. klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis oder Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse. Die Meta-Analysen der Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie aller Einzelstudien bestätigen dieses Ergebnis.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen wie folgt feststellen (Tabelle 4–D).

Tabelle 4–D: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Ereignisanteil (Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtmortalität	kein Zusatznutzen		
Morbidität			
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	kein Zusatznutzen		
Hypoglykämien, Patienten mit Ereignissen			
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Peto Odds Ratio 0,25 [0,17; 0,36]; p < 0,001 2,8% vs. 12,3% Ereignisse		beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")
	Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Peto Odds Ratio 0,22 [0,14; 0,36]; p < 0,001 2,1% vs. 11,7%		
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Peto Odds Ratio 0,27 [0,14; 0,52]; p < 0,001 1,1% vs. 4,9%		
	Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Peto Odds Ratio 0,25 [0,11; 0,55]; p < 0,001 0,8% vs. 4,1%		
Schwere hypoglykämische Ereignisse ^a	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Peto Odds Ratio 0,29 [0,12; 0,68]; p = 0,004 0,6% vs. 2,7%	beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")	
	Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Peto Odds Ratio 0,47 [0,16; 1,39]; p = 0,173 0,8% vs. 1,8%		
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse ^b	kein Zusatznutzen		
Veränderung des Körpergewichts			
Veränderung zum Ausgangswert in kg	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Mittelwertdifferenz -1,29 [-1,85; -0,73]; p < 0,001	gering ("relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")	Beleg
	Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Mittelwertdifferenz -1,08 [-1,61; -0,56]; p < 0,001		
Sonstige unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis			
<p>a: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.</p> <p>b: Hypoglykämien, die medizinische Hilfe erfordern und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.</p> <p>KI: Konfidenzintervall.</p>			

Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen.

- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl zeigt sowohl die Meta-Analyse über alle Studien hinweg wie auch die Meta-Analyse eingeschränkt auf Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin ($p < 0,001$).
- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl zeigt sowohl die Meta-Analyse über alle Studien hinweg wie auch die Meta-Analyse eingeschränkt auf Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin ($p < 0,001$).
- Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigt die Meta-Analyse über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin ($p = 0,004$).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist generell als niedrig zu bewerten.
- Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Drei der vier Studien waren Bestandteil des Zulassungsdossiers und wurden bei Typ-2-Diabetikern ohne eine formale Testung auf Metformin-Unverträglichkeit durchgeführt; die Zulassung durch die EMA war möglich, da die vorgelegten Ergebnisse zu Sitagliptin als übertragbar auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit angesehen wurden.
- Es liegen vier Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; die Konfidenzintervalle liegen vollständig unter 0,80, so dass das Ausmaß als beträchtlich anzusehen ist.
- Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus ergibt sich ein homogenes Bild des Therapieeffekts von Sitagliptin: das Risiko, eine symptomatische Hypoglykämie zu erfahren, ist statistisch signifikant reduziert.
- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl sowie die Vermeidung Schwerer Hypoglykämien eine "*bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen*".

Somit ergibt sich für den Endpunkt Hypoglykämien ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ-2-Diabetes ist übergewichtig, sodass jede arzneimittelbedingte Gewichtszunahme zu vermeiden ist. In den adipösen bzw. präadipösen Studienpopulationen P010 (BMI = 31 kg/m²), P251 (BMI = 30 kg/m²), P063 (BMI = 27 kg/m²) und P073 (BMI = 27 kg/m²) sind konsistente Therapieeffekte zu beobachten: Patienten unter Sitagliptin nehmen statistisch signifikant weniger Körpergewicht zu.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus ergibt sich ein homogenes Bild des Therapieeffekts von Sitagliptin: für Patienten unter Sitagliptin ist das Risiko, eine Gewichtszunahme zu erfahren, statistisch signifikant reduziert.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"relevante Vermeidung von Nebenwirkungen"* vor.

Daher ergibt sich für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts ein **Beleg auf einen geringen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

GESAMTFOLGERUNG

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, mitunter letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff alleine wurden nie ausgeräumt.

Für Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff wird belegt:

- Ein äußerst geringes Risiko von Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien, sowie
- keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in präadipösen bis adipösen Populationen.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin den Anforderungen an eine wirksame und nebenwirkungsarme Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus nach deutschen Behandlungsleitlinien.

Zusammenfassend ergibt sich für die Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zur Monotherapie mit Sulfonylharnstoff ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sitagliptin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimpirid), welche vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A) (1). Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden von MSD entsprechend dargestellt (2).

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sowie Unerwünschte Ereignisse auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trials [RCT]).

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.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin als Monotherapie, Anwendung entsprechend Zulassung (3, 4).	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid ^a), Anwendung entsprechend Zulassung.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse • Hypoglykämien • Veränderung des Körpergewichts • Unerwünschte Ereignisse • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen (5)	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
<p>a: Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden von MSD entsprechend dargestellt (2). G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomized controlled trial</p>		

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Sitagliptin zugelassen ist (3, 4).

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), welche vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A) (1). Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt (2). Die Endpunkte stellen gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV patientenrelevante Endpunkte dar (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Es werden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (5). Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts/-protokolls, einer Vollpublikation oder auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“. Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (randomisierte kontrollierte Studie) wurde für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität (6) verwendet. Die Suchstrategie für die Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suche in der MEDLINE-, EMBASE- und der Cochrane- Datenbank wurde die OVID-Plattform verwendet. Die Kommentare des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hinsichtlich der Informationsbeschaffung in der Ersteinreichung wurden berücksichtigt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

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 0 zu dokumentieren.

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

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgten in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Die jeweiligen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

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.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllen und somit themenrelevant sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: 1.) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierter Publikationen, 2.) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig, wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien, wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend (A) und endpunktspezifisch (B) beschrieben:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT (Intention to Treat)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die systematische Extraktion der Angaben zu den Verzerrungsaspekten erfolgte aus Studienberichten/-protokollen, Studienregistereinträgen, Vollpublikationen und anderen Nutzenbewertungsverfahren. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene nach den Vorgaben der Dossiervorlage.

Die ausführliche Einschätzung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossenen Studien ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

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.

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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt mit Hilfe des CONSORT-Statements (2b bis 14). Als primäre Informationsquelle werden die Studienberichte/-protokolle betrachtet. Es erfolgt ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Studienregistereinträge, Vollpublikationen, andere Nutzenbewertungsverfahren). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die CONSORT-Statements sind im Anhang 4-E hinterlegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Grundlage eines direkten Vergleiches vorgenommen. Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Sitagliptin mittels direkten Vergleichs basiert auf den Ergebnissen von vier multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, Phase-III-Studien (P010, P063, P073, P251).

Es wurden Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Nierenfunktionsstörung und demzufolge unterschiedlichen Dosierungen des Wirkstoffs Sitagliptin eingeschlossen: Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100 mg/Tag) wurden in der Studie P010 sowie im stratifiziert randomisierten Stratum 1 der Studie P251 untersucht. Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50 mg/Tag) wurden das stratifiziert randomisierte Stratum 2 der Studie P251 sowie das stratifiziert randomisierte Stratum 1 der Studie P063 herangezogen. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

inklusive Dialysepflicht (Sitagliptin 25 mg/Tag) wurden im stratifiziert randomisierten Stratum 2 der Studie P063 und in der Studie P073 betrachtet.

Die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden vergleichend pro Studie, pro Nierenfunktionsstatus (keine bzw. leichte, mäßige und schwere Nierenfunktionsstörung), übergreifend für Patienten mit keiner und mäßiger Nierenfunktionsstörung, sowie übergreifend für alle Patienten beschrieben. Nur die Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ermöglicht den Nachweis, dass die Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff unabhängig vom Zulassungsstatus ist.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Ergebnisse beziehen sich auf erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. Als Patientencharakteristika werden für die Studien P010, P063, P073 und P251 das Alter, das Geschlecht, das Körpergewicht, der Body Mass Index (BMI), die Diabetesdauer, der HbA1c-Ausgangswert und die Anamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen berichtet.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts sowie Unerwünschte Ereignisse sind gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) patientenrelevant (7). Auf die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte wird im Folgenden genauer eingegangen:

Gesamtmortalität

Ein wichtiges Therapieziel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die Reduktion der Mortalität (8). Dieser Endpunkt wird auch durch IQWiG und G-BA als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet (9, 10).

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes ist relevant, dass ihr kardiovaskuläres Risiko mit der blutzuckersenkenden Intervention nicht weiter steigt (5, 11).

Im Nutzendossier wird daher der Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; „Major Adverse Cardiovascular Events“) (11) als eine schwerwiegende Nebenwirkung für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus dargestellt. Die Operationalisierung entspricht der Ersteinreichung. Der Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse berücksichtigt das

Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systems. Diese Operationalisierung enthält im Vergleich zu der von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) später vorgeschlagenen Operationalisierung des Sicherheitsendpunkts „FDA-defined custom major adverse events“ fünf zusätzliche Preferred Terms des MedDRA Systems (siehe Tabelle 4-2). In den Studien P251, P073, P063 sowie in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen der Studie P010 wurden keine Ereignisse einem dieser zusätzlichen Preferred Terms des MedDRA System zugeordnet, so dass beide Operationalisierungen identische Ergebnisse liefern.

Tabelle 4-2: A priori spezifizierte Auswahl von Preferred Terms des MedDRA Systems zur Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Preferred Term	Sitagliptin (major adverse cardiovascular events)(12)	FDA-defined custom major adverse cardiovascular events (13)
Basal ganglia infarction	X	
Sudden cardiac death	X	
Acute myocardial infarction	X ^a	X
Basilar artery thrombosis	X	X
Brain stem infarction	X	X
Brain stem stroke	X	X
Brain stem thrombosis	X	X
Carotid arterial embolus	X	X
Coronary bypass thrombosis	X	
Carotid artery thrombosis	X	X
Cerebellar infarction	X	X
Cerebral artery embolism	X	X
Cerebral artery thrombosis	X	X
Cerebral infarction	X	X
Cerebral thrombosis	X	X
Cerebrovascular accident	X ^a	X
Coronary artery thrombosis	X	X
Embolic cerebral infarction	X	X
Embolic stroke	X	X
Cerebellar artery thrombosis	X	
Cerebellar embolism	X	
Haemorrhagic cerebral infarction	X	X
Haemorrhagic stroke	X ^a	X
Haemorrhagic transformation stroke	X	X
Ischaemic cerebral infarction	X	X
Ischaemic stroke	X ^a	X
Lacunar infarction	X	X
Moyamoya disease	X	X
Myocardial infarction	X ^a	X
Papillary muscle infarction	X	X
Post procedural myocardial infarction	X	X
Post procedural stroke	X	X
Lateral medullary syndrome	X	X
Silent myocardial infarction	X	X
Stroke in evolution	X	X
Thalamic infarction	X	X
Thrombotic cerebral infarction	X	X
Thrombotic stroke	X	X
Wallenberg syndrome	X	X

a: Ereignisse in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen der Studie P010 sowie in den Studien P073, P063

Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (8).

Hypoglykämien bringen eine Vielzahl negativer Konsequenzen mit sich (14). Eine Hypoglykämie kann die Lebensqualität des betroffenen Patienten stark beeinträchtigen (15-17). Darüber hinaus sind Hypoglykämien mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (18-20) und einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden (19, 21). Auch tragen Hypoglykämien zu den steigenden Gesundheitskosten durch benötigte medizinische Betreuung oder den krankheitsbedingten Arbeitsausfall bei (16, 22). Darüber hinaus präferieren Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus vor allem die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere hypoglykämischer Episoden (23-26).

Schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien haben die gefährlichsten Verläufe (27):

- Es besteht keine lineare Dosis-Wirkungs-Relation, d. h., selbst kleinste Dosen (0,5 mg Glimepirid bzw. 0,875 mg Glibenclamid) führen bei Prädisposition zu schwersten Hypoglykämien.
- Die renale Exkretion von Glibenclamid und Glimepirid sowie ihrer hypoglykämisch aktiven Metabolite ist bei Nierenfunktionsstörung unvorhersehbar prolongiert.
- Es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit Arzneimitteln (ACE-Hemmer, Aspirin, Fibrate, NSAR, Sedativa, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide).
- Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien können insbesondere bei älteren Diabetikern über Stunden und Tage wiederkehren und erfordern deshalb eine längere Nachbeobachtung.
- Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.

Konsequenzen von arzneimittelbedingten Hypoglykämien (27):

- Das Hypoglykämierisiko korreliert besonders eng mit dem HbA1c-Wert und damit mit der Blutzuckerkontrolle: Niedrige HbA1c-Werte sind ein sensitiver Prädiktor für rekurrente, häufig vom Patienten, von Angehörigen oder Pflegepersonal nicht bemerkte Unterzuckerungen.
- Hypoglykämien bei älteren Patienten sind eine besondere Herausforderung. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen bzw. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden können. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen geschoben. Es genügt daher nicht, nur den

Patienten zu schulen. Geschult werden müssen auch Familienmitglieder oder das Personal von Alten- und Pflegeheimen.

- Dass Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen induzieren, wird durch Einzelfallbeobachtungen und prospektive Untersuchungen gestützt. In einer aktuellen Untersuchung wurden simultan Blutglukose und EKG über 24 Stunden bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes analysiert (28). In dieser Studie konnte ein Auftreten von Herzrhythmusstörungen während 62 % der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden. Auch zu Typ-2-Diabetes mellitus gibt es entsprechende Daten (29). Die Daten dieser Studie legen einen Zusammenhang zwischen einem gesteigerten Risiko für Arrhythmien und schweren Hypoglykämie-Episoden nahe.
- Bei anhaltender Hypoglykämie kommt es zu einer irreversiblen Schädigung und Zellnekrose mit dauerhaften klinischen Defiziten. Der Mechanismus der Schädigung ist dem der zerebralen Ischämie verwandt.
- Besonders die neurokognitiven Defizite werden vom Patienten als bedrohlich erlebt. Ob und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden kognitiven Einschränkungen führen, ist nicht abschließend geklärt, jedoch mehren sich die Hinweise für bleibende Defizite nach wiederholten moderaten Hypoglykämien.
- Auch stören Hypoglykämien nachhaltig die körpereigenen Gegenregulationsmechanismen und vor allem auch die Wahrnehmung früher Hypoglykämiesymptome, so dass das individuelle Risiko einer Hypoglykämie zunimmt.

Zusammengefasst schützen weder die Abwesenheit von Risikofaktoren noch Niedrigstdosen vor Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien. Die Patienten sind zu jedem Zeitpunkt durch diese potentiell lebensbedrohlichen Ereignisse bedroht.

Im Nutzendossier wird der Endpunkt Hypoglykämien wie folgt operationalisiert:

- Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l) (Finger-Stick-Test)
- Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl ($\leq 2,8$ mmol/l) (Finger-Stick-Test)
- Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (im Folgenden als „Schwere Hypoglykämien“ bezeichnet)
- Schwere Hypoglykämien, die medizinische Hilfe erforderten (im Folgenden als „Schwerwiegende Hypoglykämien“ bezeichnet)

Für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V sind die Operationalisierungen Schwerwiegende Hypoglykämien, Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl und Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl bereits als bewertungsrelevant anerkannt worden (2, 30-32). Im vorliegenden Dossier werden – wie im Erstdossier – die in den Studien präspezifizierten Schweren Hypoglykämien wegen ihrer Patientenrelevanz berücksichtigt: neuroglykopenische Symptome umfassen unter anderem eine deutliche Bewusstseinstörung, einen Bewusstseinsverlust oder einen Krampfanfall und sind somit für den Patienten spürbar; Abhängigkeit von Fremdhilfe – unabhängig davon, ob sie von medizinischen Fachpersonal oder Laien erbracht wird, – ist für den Patienten eine spürbare Beeinträchtigung. Ein beobachteter Unterschied zwischen zwei Gruppen ist daher gemäß den IQWiG Methoden 4.2 patientenrelevant (10).

Veränderung des Körpergewichts

Eine mit der blutzuckersenkenden Intervention verbundene Gewichtszunahme ist für viele Patienten mit Typ-2-Diabetes relevant, da die Mehrheit dieser Patienten übergewichtig bzw. adipös ist (8). Dies entspricht auch der Einschätzung des G-BA: „Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden.“ (33). Darüber hinaus präferieren Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus Therapien, die das Körpergewicht nicht negativ beeinflussen (23-26). Es wird daher der Endpunkt Veränderung des Körpergewichts als relevante Nebenwirkung für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (10). Es werden Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, dargestellt. Zusätzlich werden die im Beschluss des G-BA zu Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 (34) dargestellten Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung, Beginn einer Dialyse) berichtet.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Analysepopulationen

Die Analysen der Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts und Unerwünschte Ereignisse für die Studien P010, P063, P073 und P251 basieren auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (All-Patients-As-Treated [APaT]-Population).

Auswertungsmethoden

Für binäre Endpunkte (Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse) wird das Relative Risiko (RR) als Effektschätzer berechnet. Bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ bzw. $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle wird die Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos angegeben. Die p-Werte werden bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle mit dem exakten Test nach Fisher berechnet, ansonsten mit dem Chi^2 -Test. Für den Endpunkt Hypoglykämie werden die aus der Erstbewertung vorliegenden Ergebnisse der HbA1c-adjustierten Analysen ergänzend dargestellt, da MSD den Anteil der Tage mit Ereignis als aussagekräftiger in Bezug auf Patientenrelevanz erachtet: für den individuellen Patienten zählt nicht nur das erste Ereignis sondern, ohne eine Hypoglykämie durch den Tag zu kommen. Patientenrelevanz entsteht hier durch weitgehende Vermeidung der Wiederkehr von hypoglykämischen Ereignissen. Die Hazard-Ratios basieren auf komplementären Log-Log-Regressionsmodellen mit zufälligen Effekten (Stata 11 SE). Intraindividuell variierende Kovariablen sind der letzte HbA1c-Wert vor dem hypoglykämischen Ereignis und die Zeit ab Randomisierung in Tagen.

Für den kontinuierlichen Endpunkt Veränderung des Körpergewichts wird die Mittelwertdifferenz und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall basierend auf einem ANCOVA-Modell mit den präspezifizierten Kovariaten berechnet.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts beruhen für alle vier Studien auf Complete-Case-Analysen, d. h., es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen.

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

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

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Da sich die Zulassungsstudien P010, P063, P073 und die Studie P251 auf eine Monotherapie mit dem Wirkstoff Sitagliptin beziehen, sind sie hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar und werden somit – wie in der Ersteinreichung – in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Zusätzlich werden die von MSD in der Stellungnahme zur IQWiG Nutzenbewertung von Sitagliptin nachgereichten Meta-Analysen eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt (Studien P010, P251 und P063/Stratum 1). Diese Meta-Analysen ermöglichen eine Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Sulfonylharnstoffen (zweckmäßige Vergleichstherapie) hinsichtlich des Ausmaßes der Nierenfunktionsstörung (2).

Für die Meta-Analysen von binären Endpunkten wird das Relative Risiko herangezogen und basierend auf Modellen mit zufälligen Effekten zusammengefasst. Bei Ereigniszahlen von

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.

$\leq 1\%$ bzw. $\geq 99\%$ in mindestens einem Studienarm wird die Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos verwendet und mithilfe der Peto-Methode zusammengefasst (35). Für die Meta-Analysen der Hazard Ratios der HbA1c adjustierten Analysen für den Endpunkt Hypoglykämien wurden der Logarithmus des relativen Effekts und der dazugehörige Standardfehler berechnet und diese mithilfe der Inversen-Varianz-Methode zusammengefasst (35).

Des Weiteren werden gepoolte Analysen basierend auf den individuellen Patientendaten für die Endpunkte Gesamtmortalität und Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse durchgeführt, um den zeitlichen Verlauf der Ereignisse mittels kumulativen Inzidenzkurven darzustellen.

Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität (36). War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wurden die Effektschätzer aus den Studien sowie der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall mittels Forest Plots grafisch dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurde untersucht, ob methodische oder klinische Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. War dies nicht der Fall und zeigten die einzelnen Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt, wurden die Einzelstudienergebnisse mithilfe von Modellen mit zufälligen Effekten zusammengefasst und als Forest Plots grafisch dargestellt (35).

Alle Meta-Analysen wurden mit der Software Review Manager (RevMan) 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.

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.

Für die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hätten Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse („hoch“ vs. „niedrig“) verwendet werden können. Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich, dass für die Meta-Analysen vier Studien vorlagen, deren Verzerrungspotential als niedrig eingestuft war.

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.

Es werden für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studien P010, P063, P073 und P251 gemäß den Anforderungen in der Verfo des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht post-hoc durchgeführt, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. In Bezug auf das Krankheitsstadium werden in diesem Modul nur Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bewertet, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken. Es wurden keine Ländereffekte dargestellt, da kein Patient aus deutschen Zentren in die Studien P010, P063, P073 und P251 randomisiert wurde.

Die Subgruppenergebnisse der Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf Interaktion.

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 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.

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.*

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.

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.*
- *Genauere 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.*

Da geeignete Studien für einen direkten Vergleich von Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (zweckmäßige Vergleichstherapie) identifiziert wurden, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

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)	Studiendauer	Therapiearme
P005	ja	ja	abgeschlossen	ca. 24 Tage	Jeder Patient erhält hintereinander eine Einzeldosis von jedem Wirkstoff: – Sitagliptin 25 mg – Sitagliptin 200 mg – Placebo Patienten wurden in eine von sechs Behandlungsabfolgen randomisiert; Auswaschphase zwischen den Einzelsubstanzen jeweils 7 Tage
P010 (Basisstudie)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 5; 12,5; 25 oder 50 mg BID – Glipizid 5 mg/Tag (Aufdosierung bis 20 mg/Tag) – Placebo (Patienten wechseln in der ersten Extensionstudie in einen der Sitagliptin-Arme)
P010-10 (erste Extensionsstudie)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	1. Phase: – Sitagliptin 5; 12,5; 25 oder 50 mg BID – Glipizid 5 mg/Tag (Aufdosierung bis 20 mg/Tag) 2. Phase (aufgrund eines Amendments): – Sitagliptin 100 mg QD (alle Patienten der verschiedenen Sitagliptin-Arme mussten in diesen Arm wechseln) – Glipizid 5 mg/Tag (Aufdosierung bis 20 mg/Tag) Notfalltherapie mit Metformin zusätzlich für Patienten, die glykämische

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Zielwerte nicht erreicht – in allen Armen (in beiden Phasen)
P010-20 (zweite Extensionsstudie)	nein	ja	abgeschlossen	54 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Glipizid 5 mg/Tag (Aufdosierung bis 20 mg/Tag)
P014 (Basisstudie)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 25; 50 oder 100 mg QD; 50 mg BID – Placebo (Patienten wechseln in der ersten Extensionstudie in den Metformin-Arm)
P014-10 (erste Extensionsstudie)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	1. Phase: – Sitagliptin 25, 50 oder 100 mg QD; 50 mg BID – Metformin 850 mg BID 2. Phase (aufgrund eines Amendments): – Sitagliptin 100 mg QD (alle Patienten der verschiedenen Sitagliptin-Arme mussten in diesen Arm wechseln) – Metformin 850 mg BID Notfalltherapie mit Pioglitazon 30 mg zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen (in beiden Phasen)
P014-20 (zweite Extensionsstudie)	nein	ja	abgeschlossen	54 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 850 mg BID Notfalltherapie mit Pioglitazon 30 mg zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen (in beiden Phasen)
P021	ja	ja	abgeschlossen	Phase A: 24 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Phase B: 80 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 200 mg QD – Placebo (Patienten wechseln in Phase B in einen der beiden Sitagliptin-Arme) <p>Notfalltherapie mit Metformin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten</p> <ul style="list-style-type: none"> – in allen Armen. <p>Phase B:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 200 mg QD
P023	ja	ja	abgeschlossen	<p>Phase A (placebo-kontrolliert): 18 Wochen</p> <p>Phase B (aktiv-kontrolliert): 36 Wochen</p>	<p>Phase A:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 200 mg QD – Placebo (in Phase B: Pioglitazon 30 mg QD) <p>Phase B:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 200 mg QD – Pioglitazon 30 mg QD <p>Notfalltherapie mit Metformin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten</p> <ul style="list-style-type: none"> – in allen Armen (in beiden Phasen)
P028	ja	ja	abgeschlossen	<p>Phase A (placebo-kontrolliert): 12 Wochen</p> <p>Phase B (aktiv-kontrolliert): 42 Wochen</p>	<p>Phase A:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 25 mg QD – Sitagliptin 50 mg QD – Placebo (in Phase B: Glipizid 5 mg/Tag) <p>Phase B:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 25 mg QD – Sitagliptin 50 mg QD – Glipizid 5 mg/Tag (Aufdosierung bis 20 mg/Tag) <p>Notfalltherapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoff</p>

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen (in beiden Phasen)
P036 (Basisstudie: Phase A und B)	ja	ja	abgeschlossen	Phase A (placebo-kontrolliert): 24 Wochen Phase B (aktiv-kontrolliert): 30 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg BID – Metformin 1000 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/1000 mg BID – Placebo (24 Wochen) danach Metformin 1000 mg BID <p>Nicht randomisierte, offene Kohorte (nur in Phase A):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ko-Administration von Sitagliptin/Metformin 50/1000 mg BID
P036-10 (Extensionsstudie: Phase C)	nein	ja	abgeschlossen	Phase C: 50 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg BID – Metformin 1000 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/1000 mg BID – Metformin 1000 mg BID
P040	nein	ja	abgeschlossen	18 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
P043	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
P044	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 25; 50; 100; 200 mg QD – Placebo
P045	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 50 mg BID

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					– Placebo
P047	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD – Placebo
P049	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg QD (Auftitrierung bis 1000 mg BID)
P054	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 50 mg QD – Voglibose 0,2 mg TID
P059	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
P061	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Pioglitazon 30 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 30 mg QD – Placebo
P063	ja	ja	abgeschlossen	54 Wochen	– Sitagliptin 25 mg oder 50 mg QD – Glipizid 2,5 mg/Tag (Aufdosierung bis 20 mg/Tag) Notfalltherapie mit Insulin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in beiden Armen
P068	nein	ja	abgeschlossen	Phase A: 12 Wochen Phase B: 28 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD – Pioglitazon (15 mg QD – 30 mg QD) Phase B: – Fixdosiskombination Sitagliptin/Metformin (50/500 mg BID – 50/1000 mg BID) – Pioglitazon 45 mg QD

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P073	ja	ja	abgeschlossen	54 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 25 mg QD – Glipizid 2,5 mg/Tag (Aufdosierung bis 20 mg/Tag) <p>Notfalltherapie mit Insulin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in beiden Armen</p>
P077	nein	ja	abgebrochen	11 Wochen	<p>Jeder Patient erhält hintereinander jeden Wirkstoff für eine Woche:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Placebo – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 200 mg QD <p>Patienten wurden in eine von sechs Behandlungsabfolgen randomisiert; Auswaschphase zwischen den Einzelsubstanzen jeweils 4 Wochen</p>
P102	nein	ja	abgeschlossen	54 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Pioglitazon 15 mg QD – Pioglitazon 30 mg QD – Pioglitazon 45 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 15 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 30 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 45 mg QD <p>Notfalltherapie mit Metformin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen.</p>
P121	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 500 mg BID – Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 850 mg BID

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<ul style="list-style-type: none"> – Metformin 500 mg BID – Metformin 850 mg BID – Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
P136	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Placebo – Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Metformin 500 mg QD – Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Metformin 250 mg BID
P142	nein	ja	abgeschlossen	ca. 13 Wochen	<p>Jeder Patient erhält hintereinander jeden Wirkstoff für 5 Tage, mit einer Auswaschphase von mindestens 10 Tagen zwischen den Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Placebo – Sitagliptin 100 mg QD – Saxagliptin 5 mg QD – Vildagliptin 50 mg QD – Vildagliptin 50 mg BID <p>Patienten wurden in eine von zehn Behandlungsabfolgen randomisiert.</p>
P158	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin – Individuelle Standardbehandlung, jedoch Behandlung mit einem DPP-4-Hemmer ausgeschlossen
P251	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 50; 100 mg QD – Glimepirid 1 - 6 mg QD

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P262 ^a	nein	ja	abgeschlossen	1 Monat (Ramadan)	– Sitagliptin 100 mg QD ± Metformin – Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) ± Metformin
P263 ^a	nein	ja	abgeschlossen	1 Monat (Ramadan)	– Sitagliptin 100 mg QD ± Metformin – Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) ± Metformin
P355	nein	ja	laufend	2 Wochen	– Sitagliptin 50 mg QD – Glibenclamid 1,25 mg BID
P370	nein	ja ^b	laufend	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie zusätzlich zur bereits bestehenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P374	nein	ja ^b	laufend	3 Monate	– Sitagliptin 100 mg/Tag – Glimepirid 2 mg/Tag Begleitmedikation mit Metformin 500-2000 mg/Tag möglich.
P380	nein	ja ^b	abgebrochen	Phase A (doppelblind): 16 Wochen Phase B (offen): 16 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 50 mg QD/BID – Gliclazid bis 160 mg BID Phase B: – Sitagliptin 50 mg QD/BID Begleitmedikation mit Metformin war möglich.
P823	nein	nein ^c	laufend	11 Tage	– Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo (2 Tage) ± Metformin – 7 Tage Auswaschphase – Sitagliptin

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					100 mg/Tag oder Placebo (2 Tage) ± Metformin
P828	nein	ja ^b	laufend	12 Wochen	– Sitagliptin 50 mg – Glimepirid 1 mg
P833	nein	ja ^b	laufend	16 Wochen	– Sitagliptin 50 mg QD – Glimepirid 0,5 mg QD
P839	nein	ja ^b	laufend	28 Tage	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie konnte zu Diät alleine oder zusätzlich zu bis zu zwei oralen antihyperglykämischen Therapien erfolgen (inkl. Insulin; allerdings sollte die Dosis so stabil wie möglich gehalten werden).
P856	nein	ja ^a	laufend	1 Woche	– Sitagliptin – Placebo Begleitmedikation mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin war möglich.
MK-3102-020 ^d	nein	ja	abgeschlossen	Phase A (doppelblind): 24 Wochen Phase B (offen): 28 Wochen	Phase A: – Placebo – Sitagliptin 50 mg QD – Omarigliptin 25 mg QW Phase B: – Omarigliptin 25 mg QW
071-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	20 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
087-00	nein	ja ^b	abgebrochen	1 Monat	– Einzeldosis Sitagliptin (zu Woche 0) gefolgt von Einzeldosis Placebo (zu Woche 4) – Einzeldosis Placebo (zu Woche 0) gefolgt von Einzeldosis Sitagliptin (zu Woche 4) Metformin als Begleitmedikation war

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					möglich.
089-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	4-8 Wochen	4-phasige Cross-over Studie: <ul style="list-style-type: none"> – Placebo und Saline Infusion – Sitagliptin und Saline Infusion – Sitagliptin und eine Exendin Infusion – Placebo und eine Exendin Infusion
097-00	nein	nein ^c	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
101-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	16 Wochen	2-phasige Cross-over Studie: <ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD (6 Wochen); Auswaschphase (4 Wochen); Placebo (6 Wochen) – Placebo (6 Wochen); Auswaschphase (4 Wochen); Sitagliptin 100 mg QD (6 Wochen)
107-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	13 Wochen	4-phasige Cross-over Studie: <ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg - 2000 mg – Sitagliptin 100 mg + Metformin 500 mg - 2000 mg – Placebo
114-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
119-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	36 Wochen (6 Wochen für jede Phase; dazwischen jeweils 4 Wochen Auswaschphase)	4-phasige Crossover-Studie: <ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 1000 mg BID – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 1000 mg BID

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					– Placebo
159-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	17 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD (8 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (1 Woche) und Placebo-Phase (8 Wochen) – Placebo (8 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (1 Woche) und einer Sitagliptin-Phase (8 Wochen) Metformin als Begleitmedikation möglich
171-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	16 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD + Glutamine 15 g BID – Sitagliptin 100 mg QD – Glutamin 15 oder 30 g – Diät ohne Pharmakotherapie Metformin als Begleitmedikation war möglich.
172-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> – Metformin 850 mg BID oder Placebo (7 Tage) mit Sitagliptin oder Placebo an Tag 5 und 8 – 14 Tage Auswaschphase – Metformin 850 mg BID oder Placebo (7 Tage) mit Sitagliptin oder Placebo an Tag 5 und 8
175-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	12 Wochen	2-phasige Cross-over Studie: <ul style="list-style-type: none"> – Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo (4 Wochen) – 4 Wochen Auswaschphase – Sitagliptin 100 mg QD

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					oder Placebo (4 Wochen)
188-00	nein	ja ^a	abgeschlossen	18 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
207-00	nein	ja ^b	abgebrochen	10 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Glimepirid 1 mg/Tag
210-00	nein	nein ^c	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Tocilizumab – Placebo oder Placebo aber ohne körperliche Aktivität Begleitmedikation mit Metformin war möglich
264-00	nein	nein ^c	abgeschlossen	104 Wochen	– Sitagliptin 50-100 mg QD – Glimepirid 0,5-6,0 mg QD
268-00	nein	nein ^c	abgeschlossen	44 Monate	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 1000 mg – Placebo
308-00	nein	ja ^a	laufend	6 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
405-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	8 Tage	– Sitagliptin 50-100 mg QD + Lispro/Aspart falls erforderlich – Sitagliptin 50-100 mg QD + Glargin (Dosisanpassung war möglich) + Lispro/Aspart falls erforderlich – Basis-Bolus-Therapie mit Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) und Lispro/Aspart vor dem Essen + Lispro/Aspart falls erforderlich
406-00	nein	ja ^b	abgeschlossen	16 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD (6 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (4 Wochen) und einer Placebo-Phase

Studie*	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					(6 Wochen) – Placebo (6 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (4 Wochen) und einer Sitagliptin-Phase (6 Wochen)
<p>a: Die Studien P262 und P263 haben das gleiche Studiendesign, wurden aber unter verschiedenen Protokollen in unterschiedlichen Ländern durchgeführt.</p> <p>b: Finanzieller Sponsor.</p> <p>c: Investigator Initiated Study.</p> <p>d: Diese Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms für MK-3102. Da es jedoch einen Kontrollarm mit Sitagliptin beinhaltet, wird diese Studie hier aufgeführt.</p> <p>*21 Studien aus der Studienliste der Ersteinreichung sind in folgender Liste nicht mehr dargestellt, da diese Studien keine Patienten im untersuchten Anwendungsgebiet enthalten oder keine RCTs sind.</p> <p>BID: bis in die (zweimal täglich); DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; QD: quaque die (einmal täglich); QW: einmal wöchentlich; RCT: Randomized Controlled Trial; TID: ter in die (dreimal täglich).</p>					

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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-3 ist der 01.04.2016.

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
P005	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
P014	Vergleichsintervention
P014-10	Vergleichsintervention
P014-20	Vergleichsintervention
P021	Vergleichsintervention
P023	Vergleichsintervention
P028	Vergleichsintervention
P036	Vergleichsintervention
P036-10	Vergleichsintervention
P040	Vergleichsintervention
P043	Vergleichsintervention
P044	Vergleichsintervention
P045	Vergleichsintervention
P047	Vergleichsintervention
P049	Vergleichsintervention
P054	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
P059	Vergleichsintervention
P061	Vergleichsintervention
P068	Vergleichsintervention
P077	Vergleichsintervention
P102	Vergleichsintervention
P121	Vergleichsintervention
P136	Vergleichsintervention
P142	Vergleichsintervention
P158	Vergleichsintervention
P262	Behandlungsdauer
P263	Behandlungsdauer
P355	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
P370	Patientenpopulation
P374	Behandlungsdauer
P380	Vergleichsintervention
P823	Vergleichsintervention
P828	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P833	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
P839	Vergleichsintervention
P856	Vergleichsintervention
MK-3102-020	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
071-00	Vergleichsintervention
087-00	Vergleichsintervention
089-00	Vergleichsintervention
097-00	Vergleichsintervention
101-00	Vergleichsintervention
107-00	Vergleichsintervention
114-00	Vergleichsintervention
119-00	Vergleichsintervention
159-00	Vergleichsintervention
171-00	Vergleichsintervention
172-00	Vergleichsintervention
175-00	Vergleichsintervention
188-00	Vergleichsintervention
207-00	Behandlungsdauer
210-00	Vergleichsintervention
264-00	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
268-00	Vergleichsintervention
308-00	Vergleichsintervention
405-00	Vergleichsintervention
406-00	Vergleichsintervention

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.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 23.05.2016 in der MEDLINE- und am 04.04.2016 in der EMBASE- und der Cochrane-Datenbank auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Suche nach RCTs mit Sitagliptin ergab insgesamt 2.784 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 687) wurden die verbleibenden 2.097 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 2.082 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 15 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 15 Publikationen erfüllten vier Publikation die Einschlusskriterien.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

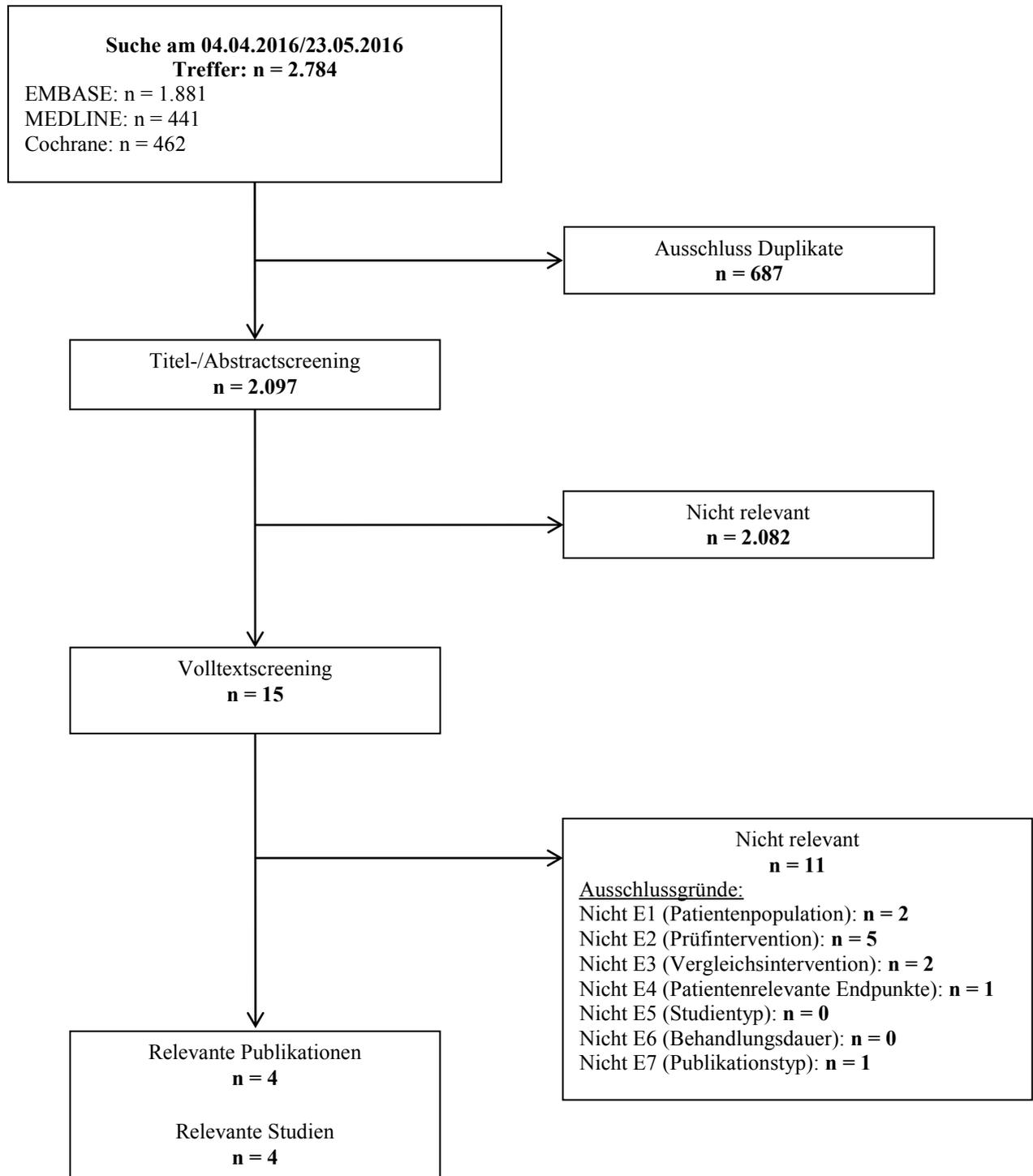


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

Die Suche erfolgte am 04.04.2016 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz bewertet.

Die Suche in den Studienregistern lieferte 16 relevante Treffer, die sich zum Teil auf die gleichen Studien beziehen. Es wurden vier relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-5).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

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)
P010	ClinicalTrials.gov (37) ICTRP Search Portal (38)	ja	ja	abgeschlossen
P251	ClinicalTrials.gov (39) EU Clinical Trials Register (40) ICTRP Search Portal (41, 42)	ja	ja	abgeschlossen
P063	ClinicalTrials.gov (43) EU Clinical Trials Register (44) ICTRP Search Portal (45, 46) PharmNet.Bund (47)	ja	ja	abgeschlossen
P073	ClinicalTrials.gov (48) EU Clinical Trials Register (49) ICTRP Search Portal (50, 51) PharmNet.Bund (52)	ja	ja	abgeschlossen

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 4-5 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-5 ist der 04.04.2016.

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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
P010 (12 Wochen)	ja	ja	nein	ja (53)	ja (37, 38)	ja (54)
P010-10 (40 Wochen)	nein	ja	nein	ja (55)	nein	nein
P010-20 (54 Wochen)	nein	ja	nein	ja (56)	nein	nein
P251	nein	ja	nein	ja (57)	ja (39-42)	ja (58)
P063	ja	ja	nein	ja (59)	ja (43-47)	ja (60)
P073	ja	ja	nein	ja (61)	ja (48-52)	ja (62)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>						

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	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
P010 (12 Wochen)	- RCT - doppelblind - parallel - Placebo und aktiv kontrolliert - multizentrisch - double dummy - Dosisfindungsstudie	Männliche und weibliche Patienten (≥ 21 und ≤ 75 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und < 10 %) unter Diät und Bewegung alleine	6 Behandlungsarme: Placebo (n = 125) Glipizid 5 – 20 mg/Tag (n = 123) Sitagliptin 10 mg/Tag (n = 125) Sitagliptin 25 mg/Tag (n = 123) Sitagliptin 50 mg/Tag (n = 123) Sitagliptin 100 mg/Tag (n = 124)	„Diät und Bewegung“ run-in Phase: bis zu 8 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie) Placebo-Run in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 12 Wochen	129 Studienzentren, davon: 83 in den USA und 46 außerhalb der USA 07/2003 – 08/2004	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen vs. Placebo <u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse
P010-10 (40 Wochen)	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch - double dummy	Männliche und weibliche Patienten, die erfolgreich (Compliance mit der Studienmedikation ≥ 75 %) die Hauptstudie P010 abgeschlossen und eine Einwilligung zur Teilnahme gegeben hatten	Die Placebo-Patienten (n = 80) aus der Studie P010 wurden auf die Sitagliptinarme im Verhältnis 1:1:1 aufgeteilt. Glipizid 5 – 20 mg/Tag (n = 79) Sitagliptin 10 mg/Tag (n = 85) Sitagliptin 25 mg/Tag (n = 82) Sitagliptin 50 mg/Tag (n = 92) Sitagliptin 100 mg/Tag (n = 91)	Randomisierte Behandlung: 40 Wochen	98 Studienzentren, davon: 59 in den USA und 39 außerhalb der USA 10/2003 – 05/2005	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 52 Wochen <u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse
P010-20 (54 Wochen)	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch - double-dummy	Männliche und weibliche Patienten, die erfolgreich (Compliance mit der Studienmedikation ≥ 75 %) die erste Extensionsstudie abgeschlossen hatten und eine Einwilligung zur Teilnahme gegeben hatten	Es wurden zwei Studien (P010-10 und P014-10) zusammengefasst, Anzahl Patienten aus: Sitagliptin 100 mg/Tag (P010-10: n = 345) Glipizid 5 - 20 mg/Tag (P010-10: n = 56)	Randomisierte Behandlung: 54 Wochen	69 Studienzentren, davon: 40 in den USA und 29 in Europa 08/2004 – 06/2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 104 Wochen. <u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
P251	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch - double-dummy - Phase III 	<p>Männliche und weibliche Patienten (≥ 65 und ≤ 85 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c-Wert zwischen ≥ 7,0 % und ≤ 9,0 %) unter Diät und Bewegung alleine und keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung eGFR ≥ 35 ml/min/1,73 m²</p>	<p>Keine oder leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m²): Sitagliptin 100 mg/Tag Mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 35 und < 50 ml/min/1,73 m²): Sitagliptin 50 mg/Tag (n = 241) Glimepirid 1 – 6 mg/Tag (n = 239)</p>	<p>„Diät und Bewegung“ run-in Phase: 6 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie) Placebo-Run in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 30 Wochen</p>	<p>90 Studienzentren, davon: USA (15), Asien (14), Europa (29), Südamerika (32) 08/2010 – 10/2012</p>	<p><u>Primärer Endpunkte</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 30 Wochen <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse</p>
P063	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch - double-dummy 	<p>Männliche und weibliche Patienten (≥ 30 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c-Wert zwischen ≥ 7,0 % und ≤ 9 %) unter Diät und Bewegung alleine und mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 50 ml/min) keine Dialysebehandlung im Verlauf der Studie erwartet</p>	<p>Schwere Nierenfunktionsstörung: Sitagliptin 25 mg/Tag Mäßige Nierenfunktionsstörung: Sitagliptin 50 mg/Tag (n = 213) Glipizid 2,5 – 20 mg/Tag (n = 213)</p>	<p>„Diät und Bewegung“ run-in Phase: bis zu 14 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie) Placebo-Run in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 54 Wochen</p>	<p>177 Studienzentren, davon: USA (29), Asien (60), Europa (52), Südamerika (17) und sonstige Länder (19) 10/2007 – 03/2011</p>	<p><u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 54 Wochen <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
P073	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch - double-dummy 	<p>Männliche und weibliche Patienten (≥ 30 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c-Wert zwischen ≥ 7,0 % und ≤ 9 %) unter Diät und Bewegung alleine und end stage renal disease (ESRD) und Dialysebehandlung</p>	<p>Sitagliptin 25 mg/Tag (n = 64) Glipizid 2,5 – 20 mg/Tag (n = 65)</p>	<p>„Diät und Bewegung“ run-in Phase: bis zu 14 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie) Placebo-Run in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 54 Wochen</p>	<p>68 Studienzentren, davon: USA (17), Europa (9), Südamerika (10), Asien (22) und sonstige Länder (8) 11/2007 – 03/2011</p>	<p><u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 54 Wochen <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse</p>
<p>RCT: Randomized Controlled Trial; eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Hämoglobin A1c; n: Anzahl Patienten.</p>						

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

Studie	Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Sitagliptin-Gruppe	Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleichsgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
P010 (12 Wochen)	Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glipizid-Placebo (Dosis—anpassung analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (5 – 20 mg/Tag) (Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Glipizidosis in der Zulassungsstudie P010 nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvsiste war ≥ 110 mg/dL (6,11 mmol/L) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvsiste waren ≥ 110 mg/dL (6,11 mmol/L) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.) + Sitagliptin-Placebo	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika wurden abgesetzt. Patienten erhielten vor Randomisierung ein mindestens 10-wöchiges Diät- und Fitnessprogramm.
P010-10 (40 Wochen)	Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glipizid-Placebo (Dosisanpassung analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (5 – 20 mg/Tag) (Dosierung wie in Woche 12 in Studie P010, während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden) + Sitagliptin-Placebo	Siehe Studie P010, zusätzlich: Für die Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg/Tag wurde im Studienverlauf die Darreichungsform von zweimal täglich (BID) auf einmal täglich (QD) umgestellt. Metformin als Notfallmedikation
P010-20 (54 Wochen)	Sitagliptin (100 mg/Tag) + (Dosisanpassung analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (5 – 20 mg/Tag, Dosierung wie in Woche 52 in Studie P010-10) + Sitagliptin-Placebo	Siehe Studien P010 und P010-10
P251	Keine oder leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m ²): Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glimepirid-Placebo (1 mg/Tag) (Dosis—anpassung analog zum Glimepirid-Verum-Arm) Mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 35 und < 50 ml/min/1,73 m ²): Sitagliptin (50 mg/Tag) + Glimepirid-Placebo (1 mg/Tag) (Dosis—anpassung analog zum Glimepirid —Verum-Arm)	Keine oder leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m ²): Glimepirid (1 – 6 mg/Tag) + Sitagliptin-Placebo Mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 35 und < 50 ml/min/1,73 m ²): Glimepirid (1-6mg/Tag) + Sitagliptin-Placebo Die Dosisanpassung erfolgte nach Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen und vor dem Hintergrund der vom Patienten gemessenen Blutzuckerwerte. Die Dosis konnte jederzeit bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika wurden abgesetzt. Patienten erhielten vor Randomisierung ein mindestens 8-wöchiges Diät- und Fitnessprogramm.

Studie	Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Sitagliptin-Gruppe	Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleichsgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
P063	Mäßige Nierenfunktionsstörung (30 ml/min ≤ eGFR < 50 ml/min): Sitagliptin (50 mg/Tag) + Glipizid-Placebo (2,5 – 20 mg/Tag) (Dosis—anpassung analog zum Glipizid-Verum-Arm) Schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) Sitagliptin (25 mg/Tag) + Glipizid-Placebo (2,5 – 20 mg/Tag) (Dosis—anpassung analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (2,5 – 20 mg/Tag) (Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Glipizidosis in der Zulassungsstudie P063 nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥ 120 mg/dl (6,67 mmol/dl) UND b) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung. Der Studienarzt entschied über die klinische Notwendigkeit einer weiteren Dosisanpassung. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.) + Sitagliptin-Placebo	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika wurden abgesetzt. Patienten erhielten vor Randomisierung ein mindestens 16-wöchiges Diät- und Fitnessprogramm. Insulin als Notfallmedikation
P073	Sitagliptin (25 mg/Tag) + Glipizid-Placebo (2,55 – 20 mg/Tag) (Dosis—anpassung analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (2,5 – 20 mg/Tag) (Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Glipizidosis in der Zulassungsstudie P073 nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥ 120mg/dl (6,67 mmol/dl) UND b) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung. Der Studienarzt entschied über die klinische Notwendigkeit einer weiteren Dosisanpassung. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.) + Sitagliptin-Placebo N = 64	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika wurden abgesetzt. Patienten erhielten vor Randomisierung ein mindestens 16-wöchiges Diät- und Fitnessprogramm. Insulin als Notfallmedikation

BID: zweimal täglich; QD: einmal täglich; eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1)

Studie Gruppe	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht m / w (%)	Körpergewicht (kg) ^b	BMI (kg/m ²) ^b
P010					
Sitagliptin	124	55,1 (9,8)	52,4 / 47,6	84,2 (16,8)	30,4 (4,9)
Glipizid	123	54,7 (10,7)	56,9 / 43,1	85,5 (18,5)	30,6 (5,3)
P251					
Sitagliptin	241	70,7 (4,8)	46,1 / 53,9	76,8 (15,0)	29,6 (4,2)
Glimepirid	239	70,8 (4,9)	38,1 / 61,9	75,2 (16,2)	29,8 (5,2)
P063					
Sitagliptin	211	64,2 (10,7)	62,1 / 37,9	70,1 (16,4)	27,0 (5,0)
Glipizid	212	64,2 (9,4)	57,5 / 42,5	70,5 (15,1)	26,9 (4,8)
P073					
Sitagliptin	64	60,5 (9,1)	62,5 / 37,5	69,8 (14,9)	27,3 (5,7)
Glipizid	65	58,5 (9,9)	56,9 / 43,1	68,2 (13,6)	26,3 (4,3)
a: bezogen auf alle randomisierten Patienten					
b: Mittelwert (Standardabweichung)					
BMI: Body Mass Index					

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2)

Studie Gruppe	N ^a	Diabetesdauer (Jahre) ^b	HbA1c-Ausgangswert (%) ^b	Anamnese kardiovaskuläre Erkrankung [n(%)]
P010				
Sitagliptin	124	4,2 (4,0)	7,84 (0,96)	Keine Angaben
Glipizid	123	4,7 (4,2)	7,85 (0,96)	
P251				
Sitagliptin	241	8,6 (6,5)	7,89 (0,76)	Keine Angaben
Glimepirid	239	9,7 (7,8)	7,84 (0,76)	
P063				
Sitagliptin	211	10,9 (7,6)	7,8 (0,7)	63 (29,9)
Glipizid	212	11,2 (8,0)	7,8 (0,7)	58 (27,4)
P073				
Sitagliptin	64	18,6 (8,7)	7,9 (0,7)	21 (32,8)
Glipizid	65	16,6 (8,2)	7,8 (0,7)	18 (27,7)
a: bezogen auf alle randomisierten Patienten				
b: Mittelwert (Standardabweichung)				
BMI: Body Mass Index				

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.

Es wurden vier aktivkontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Studien (RCT) identifiziert (P010, P251, P063, P073), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoff-Monotherapie untersuchen. Zu allen Studien liegen Studienberichte vor. Für Studie P010 (106 Wochen) liegen drei Studienberichte vor: der erste Studienbericht (P010) berichtet die Ergebnisse vom Studienzeitraum 0 - 12 Wochen, der zweite (P010-10) die Ergebnisse vom Studienzeitraum 13-54 Wochen und der dritte (P010-20) die Ergebnisse vom Studienzeitraum (55 - 106 Wochen). Die für diese Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme der Studien P010, P010-10 und P010-20 sind Sitagliptin-Monotherapie (100 mg/Tag) und Sulfonylharnstoff-Monotherapie (5 – 20 mg/Tag) über 106 Wochen. Vollpublikationen sind für die Studien P010 (12 Wochen), P063, P073 und P251 verfügbar. Alle Studienberichte und Vollpublikationen sind in Modul 5 angefügt.

Nachfolgend werden die wichtigsten Merkmale der Studien kurz aufgeführt:

Studiendesign und Studienziele

Studie P010 war eine placebo- und aktivkontrollierte, randomisierte, doppelblinde (double-dummy) Dosisfindungsstudie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von vier Sitagliptin-Dosierungen (10 mg/Tag, 25 mg/Tag, 50 mg/Tag und 100 mg/Tag) zu bestimmen. Es wurden ein Placebo-Vergleichsarm sowie ein Glipizid-Vergleichsarm in der Studie mitgeführt. Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Glipiziddosis in der Zulassungsstudie P010 nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥ 110 mg/dL (6,11 mmol/L) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥ 110 mg/dL (6,11 mmol/L) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung. Die Maximaldosis war 20 mg/Tag (63). Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden. Alle Patienten, die die Studie P010 regulär abgeschlossen hatten, konnten an einer Extensionsstudie über weitere 40 Wochen (P010-10) teilnehmen. Die Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in die vier Sitagliptin-Gruppen randomisiert (1:1:1:1), da Sitagliptin keine Phase der Aufdosierung erfordert. Für Patienten in den für diese Nutzenbewertung relevanten Behandlungsgruppen blieb die Dosierung der Studienmedikation unverändert (Sitagliptin 100 mg/Tag + Glipizid-Placebo, Glipizid 5 – 20 mg/Tag + Sitagliptin-Placebo). Alle Patienten, die die Studie P010-10 regulär abgeschlossen hatten, konnten an einer weiteren Extensionsstudie über 54 Wochen (P010-20) teilnehmen. Bei dieser zweiten Extensionsstudie wurden Patienten aus einer weiteren aktivkontrollierten Studie (P014-10) eingeschlossen, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin

(100 mg/Tag) vs. Metformin untersuchte. Für Patienten in den für diese Nutzenbewertung relevanten Behandlungsgruppen blieb die Dosierung der Studienmedikation unverändert (Sitagliptin 100 mg/Tag + Glipizid-Placebo, Glipizid 5 – 20 mg/Tag + Sitagliptin-Placebo).

Studie P251 war eine aktivkontrollierte, randomisierte, doppelblinde, klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin im direkten Vergleich mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, die unter Diät und Bewegung alleine nur unzureichend eingestellt waren. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte 30 Wochen, die Patienten erhielten entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimpirid. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag (64). Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde Glimpirid nur nach Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen und vor dem Hintergrund der vom Patienten gemessenen Blutzuckerwerte erhöht. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.

Die Studien P063 und P073 waren jeweils aktivkontrollierte, randomisierte, doppelblinde, klinische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin im direkten Vergleich mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, die unter Diät und Bewegung alleine nur unzureichend eingestellt waren. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in den beiden Zulassungsstudien 54 Wochen, die Patienten erhielten entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. Die Maximaldosis war 20 mg/Tag (63). Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Glipizidosis in beiden Studien nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥ 120 mg/dl (6,67 mmol/dl) UND b) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung. Der Studienarzt entschied über die klinische Notwendigkeit einer weiteren Dosisanpassung. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.

Alle Studien erreichten ihr primäres Studienziel: die Nicht-Unterlegenheit der HbA1c-Senkung im Vergleich zu Sulfonylharnstoff nach 30 Wochen in Studie P251 bzw. nach 54 Wochen in den Studien P063 und P073 (Tabelle 4-11); in Studie P010 die Überlegenheit vs. Placebo nach 12 Wochen (nicht dargestellt). In der Studie P010 war die HbA1c-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen Sitagliptin und Sulfonylharnstoff nach 106 Wochen vergleichbar (Tabelle 4-11). Alle folgenden Aussagen und Auswertungen zur Studie P010 (bestehend aus der Basisstudie P010 und den Extensionsstudien P010-10 und P010-20) beruhen auf den Daten zum längst verfügbaren Zeitraum (106 Wochen).

Tabelle 4-11: HbA1c-Senkung, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

HbA1c	Sitagliptin			Sulfonylharnstoff ^a			Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a	
	Studie	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]
	P010 (106 Wochen)	121	7,83 (0,95)	7,39 (1,01)	119	7,82 (0,95)	7,27 (0,93)	0,11 [-0,08; 0,31]
	P251 (30 Wochen)	219	7,87 (0,77)	7,58 (1,09)	213	7,85 (0,75)	7,37 (1,15)	0,20 [0,01; 0,38]
	P251 (30 Wochen)	19	7,93 (0,57)	8,00 (1,35)	16	7,56 (0,61)	7,22 (0,96)	0,21 [-0,38; 0,79]
	P063 (54 Wochen)	143	7,84 (0,79)	7,54 (1,52)	148	7,94 (0,74)	7,52 (1,08)	0,09 [-0,18; 0,37]
	P063 (54 Wochen)	59	7,81 (0,63)	7,24 (0,90)	57	7,72 (0,62)	7,10 (0,95)	0,08 [-0,23; 0,40]
	P073 (54 Wochen)	62	7,89 (0,74)	7,15 (0,98)	59	7,77 (0,68)	6,93 (0,99)	0,15 [-0,18; 0,49]

Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR \geq 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR \geq 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR $<$ 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid
b: P010: Modified Intention to Treat Population/Last Observation Carried Forward; P063, P073, P251: Full Analysis Set/Last Observation Carried Forward
c: adjustierte Werte (Least-Square mean) aus ANCOVA Model.
HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden in die Studien P010, P251, P063 und P073 jeweils Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c-Wert) unter Diät und Bewegung alleine. Hinsichtlich des Einschlusskriteriums „Blutzucker/HbA1c“ unterscheiden sich die vier Studien nur geringfügig. In die Studie P010 wurden Patienten randomisiert, die zwischen 21 und 75 Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen $\geq 6,5\%$ und $< 10\%$ hatten. In die Studie P251 wurden Patienten randomisiert die zwischen 65 und 85 Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen $\geq 7,0\%$ und $\leq 9\%$ hatten. In den Studien P063 und P073 wurden Patienten randomisiert die ≥ 30 Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen $\geq 7,0\%$ und $\leq 9\%$ hatten. In drei Zulassungsstudien (P010, P063, P073) erbrachte jeder randomisierte Patient in der run-in-Phase einen Beleg auf eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät und Bewegung nach einem mindestens 10-wöchigen Diät- und Fitnessprogramm. In der Studie P251 erbrachte jeder randomisierte Patient in der run-in-Phase einen Beleg auf eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät und Bewegung nach einem mindestens 8-wöchigen Diät- und Fitnessprogramm.

In Studie P010 wurden Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung, definiert durch die Höhe des Serum-Kreatinin-Spiegels, eingeschlossen (Männer: $> 1,3$ mg/dl [> 115 μ mol/l]; Frauen: $> 1,2$ mg/dl [$> 106,2$ μ mol/l]; Männer > 65 Jahre: $> 1,0$ mg/dl [$> 88,5$ μ mol/l]; Frauen > 65 Jahre: $> 0,9$ mg/dl [$> 79,6$ μ mol/l]). In die Studie P251 wurden Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 50 ml/min, Sitagliptin 100 mg/Tag) bzw. mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ($35 \leq$ eGFR < 50 ml/min, Sitagliptin 50 mg/Tag) stratifiziert randomisiert. In die Studie P063 wurden Patienten mit mäßiger

Nierenfunktionsstörung ($35 \leq \text{eGFR} < 50 \text{ ml/min}$, Sitagliptin 50 mg/Tag) oder mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$ ohne Dialysebehandlung, Sitagliptin 25 mg/Tag) stratifiziert randomisiert. In die Studie P073 wurden ausschließlich Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung in Form einer Dialysebehandlung von mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn eingeschlossen. In allen vier Studien erhielten die Patienten Sitagliptin in der jeweils zugelassenen Tagesdosierung.

Eine weitergehende detaillierte Charakterisierung der einzelnen klinischen Studien erfolgt im Anhang 4-E.

Die Ergebnisse der vier durch die systematische Informationsbeschaffung identifizierten Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und somit bewertungsrelevant:

- I. Bei den Studien P010, P063, P073 und P251 handelt es sich um qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführte und ergebnissichere Studien. Die Studien P010, P063 und P073 waren Bestandteil des EMA-Zulassungsdossiers und wurden bei Typ-2-Diabetikern ohne eine formale Testung auf Metformin-Unverträglichkeit durchgeführt. Zu dem Zeitpunkt der Studiendurchführung wurde seitens Merck/MSD eine breite Monotherapie-Zulassung angestrebt. Die Einschränkung der Zulassung auf Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation ist das Ergebnis des europäischen Zulassungsprozesses. Damit ist es unmöglich, dass diese Studien dem später formulierten, restriktiveren Zulassungstext entsprechen.
- II. Grundsätzlich spricht die EMA eine Arzneimittelzulassung nur aus, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist und der Nutzen die Risiken übersteigt. Im Falle der Monotherapie kam die EMA zu der Erkenntnis, dass die vorgelegten Ergebnisse zu Sitagliptin auch auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit übertragbar sind, andernfalls wäre diese Zulassung nicht möglich gewesen. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat basierend auf derselben Datengrundlage entschieden, dass Sitagliptin ohne Einschränkung hinsichtlich Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation in der Monotherapie angewandt werden darf.
- III. Unter Metformin-Unverträglichkeit werden in der Regel gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Durchfall verstanden, die von sehr vielen Faktoren (initiale Metformin-Dosierung, Intensität der Dosissteigerung, Einnahmehäufigkeit, irrtümlicherweise durch Hilfsstoffe etc.) abhängen können. Diese gastrointestinalen Symptome können dabei in unterschiedlicher Ausprägung und häufig nur initial oder passager auftreten. Je nach subjektiver Wahrnehmung führen diese Symptome zu einer individuellen Festlegung der Metformin-Unverträglichkeit; eine allgemein akzeptierte und valide Definition fehlt jedoch. Diese Voraussetzungen sind aber notwendig, um überhaupt metformin-tolerante und –intolerante Patienten valide klassifizieren zu können. Insgesamt lässt

sich feststellen, dass es keine eindeutige und gültige Definition der Metformin-Unverträglichkeit gibt.

- IV. Es ist darüber hinaus medizinisch wenig plausibel, wieso die Wirksamkeit und Sicherheit eines DPP4-Hemmers von der Metformin-Toleranz oder Intoleranz abhängen sollte. Ebenso wenig plausibel ist, wieso die Wirksamkeit und Sicherheit eines Sulfonylharnstoffs von der Metformin-Toleranz oder -Intoleranz abhängen sollte, insbesondere in Bezug auf Hypoglykämien.
- V. Nur eine Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ermöglicht den Nachweis, dass die Wirksamkeit von Sitagliptin unabhängig vom Nierenfunktionsstatus ist. Daher sind die Ergebnisse zu Patienten mit einer Sulfonylharnstoff-Kontraindikation (Studien P063 / Stratum 2 und P073) für den deutschen Versorgungskontext relevant und werden – wie in der Ersteinreichung – ergänzend dargestellt.

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 4-12: 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			
P010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P251	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P063	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P073	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studien P251, P073 und P063 sowie der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme in Studie P010 basiert auf den Ergebnissen der in Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Für alle vier Studien wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt-mortalität	Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse	Hypoglykämien	Veränderung des Körpergewichts	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheits-bezogene Lebensqualität
P010	ja	ja	ja	ja	ja	nein
P251	ja	ja	ja	ja	ja	nein
P063	ja	ja	ja	ja	ja	nein
P073	ja	ja	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität - RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
P010	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 14 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten. Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert.
P251	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 14 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten. Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert.
P063	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 28 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten. Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert.
P073	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 28 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten. Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert.

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität 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
P010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P251	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P063	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P073	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen vier Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist somit als niedrig einzustufen.

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

Im Folgenden werden die Einzelstudienresultate nach Nierenstatus getrennt dargestellt.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamt- mortalität	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a	
	Studie	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^c	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^c	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]
P010 (106 Wochen)	122	0 (0,0 %)	123	2 (1,6 %)	0,14 [0,01; 2,18]	0,498
P251 (30 Wochen)	222	0 (0,0 %)	220	0 (0,0 %)	-	-
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0 %)	16	0 (0,0 %)	-	-
P063 (54 Wochen)	149	0 (0,0 %)	154	5 (3,2 %)	0,14 [0,02; 0,80]	0,03 ^f
P063 (54 Wochen)	61	4 (6,6 %)	58	3 (5,2 %)	1,28 [0,28; 5,87]	1,000
P073 (54 Wochen)	64	6 (9,4 %)	65	10 (15,4 %)	0,58 [0,20; 1,64]	0,301

Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR \geq 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR \geq 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30 - 49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35 - 49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimepirid
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated
c: P010, P063, P073: Inklusive Glykämischer Notfall-Phase
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen \leq 1 % in mindestens einer Zelle.
e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi²-Test
f: Laut Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 (2)
KI : Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate

Unabhängig vom Nierenstatus traten bei Patienten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff numerisch weniger Todesfälle auf. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50 mg/Tag) zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Effekt (Peto Odds Ratio 0,14; 95 %-KI [0,02; 0,80]; p = 0,03) zugunsten von Sitagliptin.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 wird festgestellt, dass im Dossier für die Studie P063 Stratum 1 (mäßige Nierenfunktionsstörung) fünf Todesfälle angegeben werden, während sich basierend auf den Prüfarztberichten im Appendix des Studienberichts nur vier Todesfälle diesem Stratum zuordnen lassen (2). Wie bereits im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 05. August 2013 dargestellt, ist die Diskrepanz darauf zurückzuführen, dass der Prüfarzt in seinem Bericht diesen Todesfall dem falschen Nierenfunktionsstatus zugeordnet hatte. Bei diesem Fall handelte es sich um einen Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung. Dieser Fehler wurde durch das Monitoring identifiziert und im Datensatz entsprechend korrigiert. Somit finden sich im finalen Datensatz fünf

Ereignisse im Stratum mäßige Nierenfunktionsstörung. Die eindeutige und zweifelsfreie Zuordnung des Patienten (AN 12012) lässt sich Modul 5 entnehmen (65).

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.

Da sich die Zulassungsstudien P010, P063, P073 und die Studie P251 auf eine Monotherapie mit dem Wirkstoff Sitagliptin beziehen, sind sie hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar und werden somit – wie in der Ersteinreichung – in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Zusätzlich werden die von MSD in der Stellungnahme zur IQWiG Nutzenbewertung von Sitagliptin nachgereichten Meta-Analysen eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt (Studien P010, P251 und P063 Stratum 1). Diese Meta-Analysen ermöglichen eine Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Sulfonylharnstoffen (zweckmäßige Vergleichstherapie) hinsichtlich des Ausmaßes der Nierenfunktionsstörung (2).

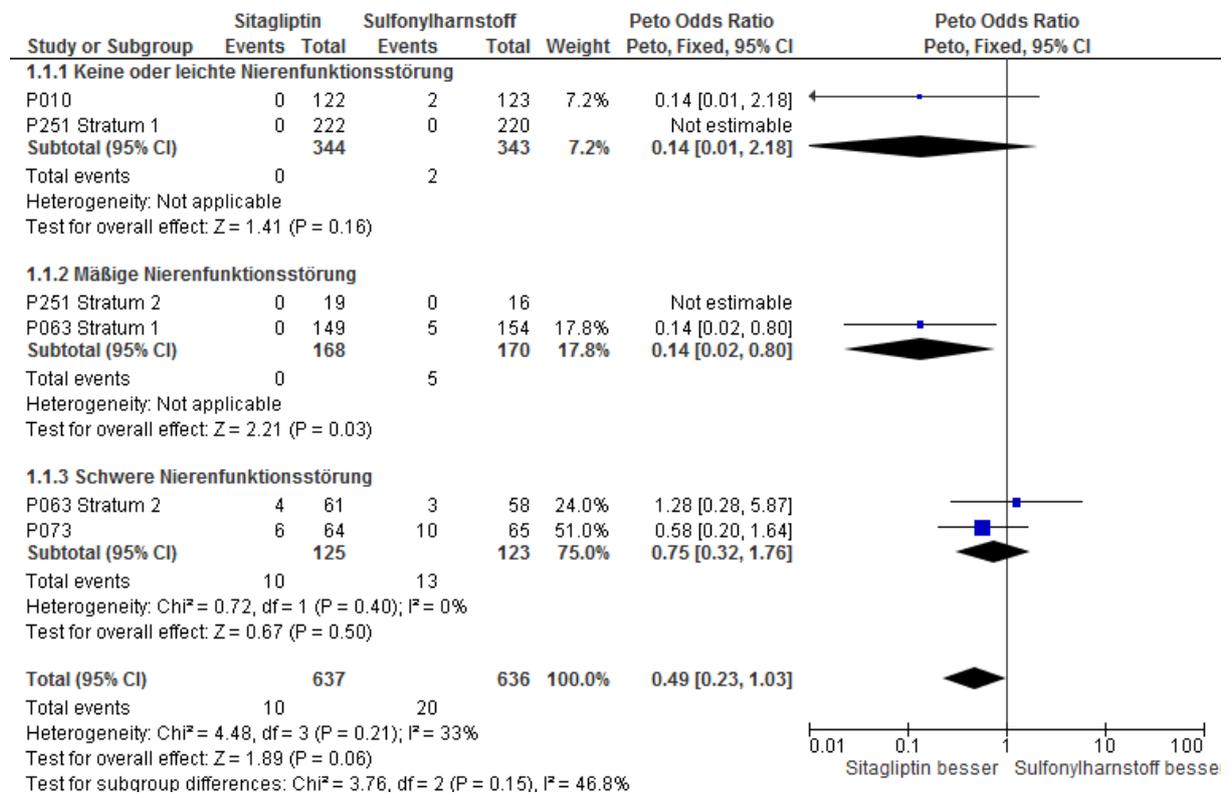


Abbildung 2: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

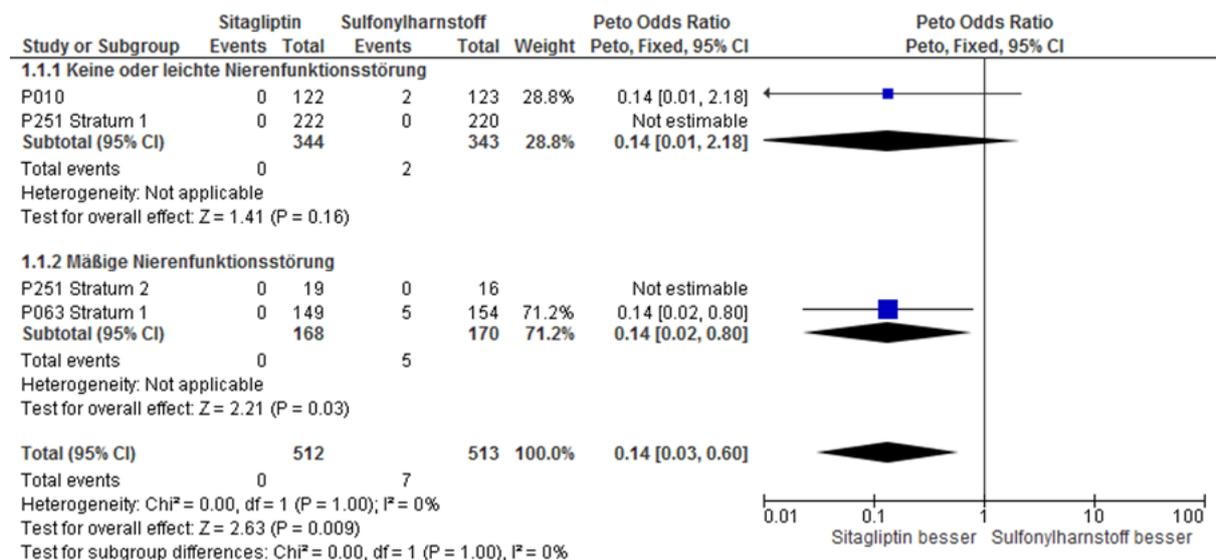


Abbildung 3: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

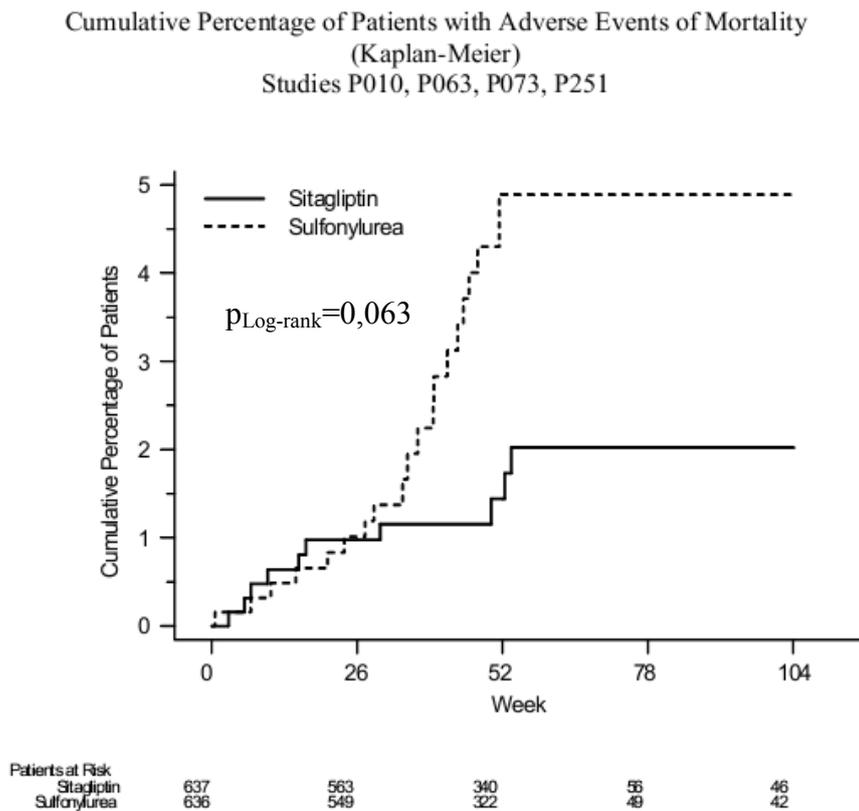


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse in den Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Gesamtmortalität (Kumulative Inzidenzkurven)

Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 (Abbildung 3) zeigt für den Endpunkt Gesamtmortalität einen statistisch signifikanten Vorteil ($p = 0,009$) zugunsten von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse der Studien P010, P251, P063 und P073 (Abbildung 2) bestätigt das Signal einer geringeren Gesamtmortalität unter Sitagliptin ($p = 0,058$). Das Auftreten der Ereignisse unter Sulfonylharnstoff verteilt sich über das erste Studienjahr, eine Häufung des Auftretens zu einem bestimmten Zeitpunkt ist nicht zu beobachten.

Wie am Ende von Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt, sind die Ergebnisse der Zulassungsstudien P010, P063, P073 und der Studie P251 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und somit bewertungsrelevant.

4.3.1.3.1.2 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Studie	Operationalisierung
P010	<p>Der Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems (siehe Tabelle 4-2).</p> <p>Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet.</p>
P251	<p>Der Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems (siehe Tabelle 4-2).</p> <p>Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet.</p>
P063	<p>Der Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems (siehe Tabelle 4-2).</p> <p>Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet.</p>
P073	<p>Der Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems (siehe Tabelle 4-2).</p> <p>Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet.</p>
MACE: major adverse cardiovascular events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.	

Wie im Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben, wird der Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events [MACE]) als eine schwerwiegende Nebenwirkung für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus dargestellt. Die im vorliegenden Dossier berichteten Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen der FDA-Definition und damit einem international akzeptierten kardiovaskulären Sicherheitsendpunkt (13).

Ergänzend werden im vorliegenden Dossier die einzelnen Ereignisse des kombinierten Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse entsprechend ihres Manifestationsortes den beiden Kategorien Kardiale Morbidität und Zerebrale Morbidität zugeordnet. Diese beiden

Kategorien werden deskriptiv dargestellt. Somit ist die Anforderung an die Bewertung kombinierter Endpunkte im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V erfüllt (2).

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P251	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P063	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P073	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen vier Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse ist somit als niedrig einzustufen.

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

Im Folgenden werden die Einzelstudienenergebnisse nach Nierenstatus getrennt dargestellt.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a	
	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
P010 (106 Wochen)	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,13 [0,01; 1,30]	0,247
P251 (30 Wochen)	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)	-	-
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-
P063 (54 Wochen)	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)	1,03 [0,21; 5,04]	1,000
P063 (54 Wochen)	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)	1,27 [0,30; 5,42]	1,000
P073 (54 Wochen)	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)	0,51 [0,10; 2,68]	0,680

Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR \geq 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR \geq 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR $<$ 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimepirid
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated
c: P010, P063, P073: Inklusive "Glycemic Rescue"- Phase
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen \leq 1 % in mindestens einer Zelle.
e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von $<$ 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi²-Test
KI : Konfidenzintervall

Innerhalb von zwei Jahren (Studie P010) traten bei Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung unter Sitagliptin (100 mg/Tag) im Vergleich zum Sulfonylharnstoff numerisch weniger Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse auf. In den kürzeren Studien P251, P063, und P073 war dies nicht erkennbar.

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.

Da sich die Zulassungsstudien P010, P063, P073 und die Studie P251 auf eine Monotherapie mit dem Wirkstoff Sitagliptin beziehen, sind sie hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar

und werden somit – wie in der Ersteinreichung – in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Zusätzlich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Meta-Analysen eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung dargestellt (Studien P010, P251 und P063 Stratum 1). Somit wird die Forderung des G-BA erfüllt, den Zulassungsstatus von Sulfonylharnstoffen (zweckmäßige Vergleichstherapie) hinsichtlich des Ausmaßes der Nierenfunktionsstörung zu berücksichtigen (2).

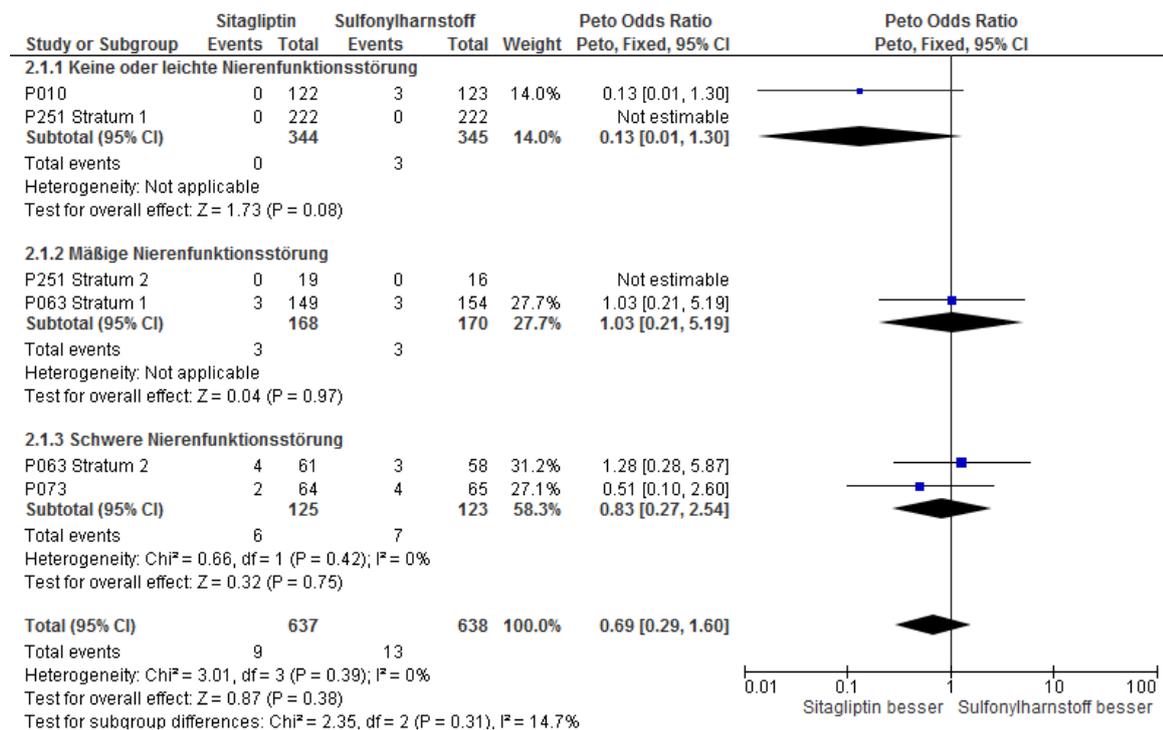


Abbildung 5: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

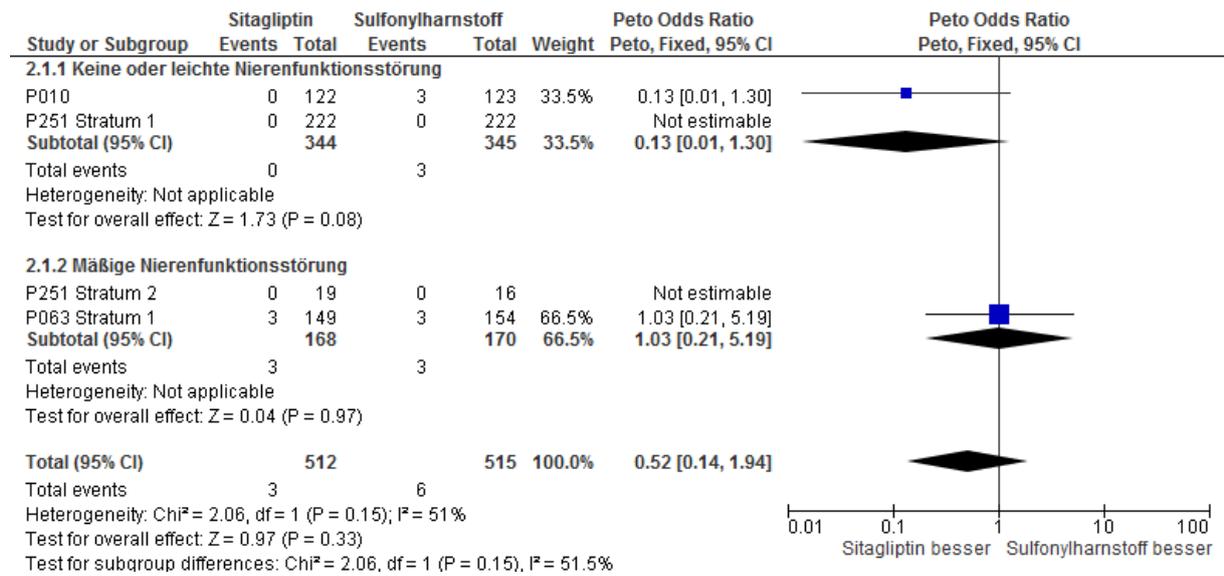


Abbildung 6: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Cumulative Percentage of Patients with Adverse Events of MACE
(Kaplan-Meier)
Studies P010, P063, P073, P251

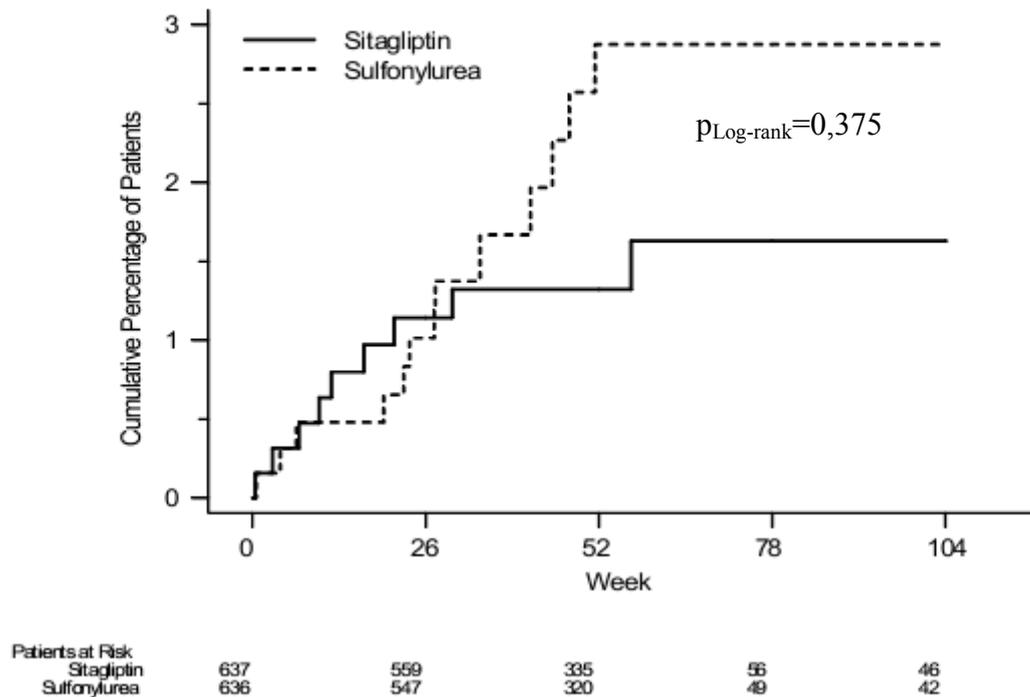


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (Kumulative Inzidenzkurven)

Die Meta-Analysen über alle Studien hinweg (Abbildung 5) sowie eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Abbildung 6) zeigen keinen statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin ($p = 0,384$ bzw. $p = 0,332$). Das Auftreten der Ereignisse verteilt sich über das erste Studienjahr, eine Häufung des Auftretens zu einem bestimmten Zeitpunkt ist nicht zu beobachten (Abbildung 7).

4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien - RCT

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

Das Auftreten von symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen war in allen vier Studien ein präspezifizierter Sicherheitsendpunkt.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
P010	<p>Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l) - Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl ($\leq 2,8$ mmol/l) - A priori operationalisierte Schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. - Schwerwiegende Hypoglykämien, d. h. solche, die medizinische Hilfe erfordern und/oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
P251	<p>Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l) - Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl ($\leq 2,8$ mmol/l) - A priori operationalisierte Schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. - Schwerwiegende Hypoglykämien, d. h. solche, die medizinische Hilfe erfordern und/oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
P063	<p>Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l) - Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl ($\leq 2,8$ mmol/l) - A priori operationalisierte Schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. - Schwerwiegende Hypoglykämien, d. h. solche, die medizinische Hilfe erfordern und/oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

Studie	Operationalisierung
P073	<p>Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l) - Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl ($\leq 2,8$ mmol/l) - . – A priori operationalisierte Schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. - Schwerwiegende Hypoglykämien, d. h. solche, die medizinische Hilfe erfordern und/oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P251	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P063	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P073	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen vier Studien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

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

Die Ergebnisse der Analysen werden nach Studie, nach Nierenstatus, sowie nierenstatusübergreifend in Tabelle 4-22 dargestellt.

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.

Da sich die Zulassungsstudien P010, P063, P073 und die Studie P251 auf eine Monotherapie mit dem Wirkstoff Sitagliptin beziehen, sind sie hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar und werden somit – wie in der Ersteinreichung – in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Zusätzlich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Meta-Analysen eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung dargestellt (Studien P010, P251 und P063 Stratum 1). Somit wird die Forderung des G-BA erfüllt, den Zulassungsstatus von Sulfonylharnstoffen (zweckmäßige Vergleichstherapie) hinsichtlich des Ausmaßes der Nierenfunktionsstörung zu berücksichtigen (2).

Der Zusatznutzen im G-BA Beschluss zu Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 basiert auf Analysen des Anteils der Patienten mit Ereignis (34) Die Analyse der Anzahl der Patienten mit Ereignis erlaubt im Unterschied zu den im Erstdossier vorgelegten HbA1c-adjustierten Analysen keine Berücksichtigung des letzten HbA1c-Wertes vor dem hypoglykämischen Ereignis, keine Berücksichtigung der Zeit ab Randomisierung, keine Berücksichtigung von multiplen Ereignissen sowie keine Berücksichtigung der statistischen Abhängigkeit der Ereignisse innerhalb eines Patienten. Deswegen werden ergänzend zu den Analysen der Anzahl der Patienten mit Ereignis die HbA1c-adjustierten Analysen aus dem Erstdossier erneut dargestellt.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Effektmaß Hazard Ratio und Relatives Risiko) aus RCT nach Studie, nach Nierenstatus, sowie nierenstatusübergreifend mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie		Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^b	
Tage mit Ereignissen unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf													
Symptomatische Hypoglykämien		Tage insgesamt	Tage mit Ereignis	Tage insgesamt	Tage mit Ereignis	Hazard Ratio [95% -KI]	p-Wert						
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P010	54397	1	47537	79	0,01 [0,00; 0,09]	<0,001	0,02 [0,01; 0,09]	<0,001	0,07 [0,03; 0,17]	<0,001	0,08 [0,04; 0,15]	<0,001
	P251 Stratum 1	43388	1	41931	17	0,07 [0,00; 0,93]	0,044						
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	11	-	-	0,20 [0,07; 0,57]	0,003				
	P063 Stratum 1	50332	17	53511	55	0,25 [0,09; 0,70]	0,008						
	P063 Stratum 2	20608	3	19350	20	0,17 [0,04; 0,65]	0,010	0,22 [0,06; 0,75]	0,015				
P073	21079	7	20623	16	0,36 [0,05; 2,71]	0,319							
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P010	54397	0	47537	9	-	-	-	-	0,15 [0,05; 0,47]	0,001	0,19 [0,08; 0,45]	<0,001
	P251 Stratum 1	43388	0	41931	1	-	-						
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	-	-	0,27 [0,08; 0,88]	0,030				
	P063 Stratum 1	50332	4	53511	16	0,26 [0,08; 0,84]	0,025						
	P063 Stratum 2	20608	1	19350	7	0,13 [0,02; 1,05]	0,056	0,26 [0,05; 1,29]	0,099				
P073	21079	5	20623	7	0,44 [0,03; 6,06]	0,539							
Schwere hypoglykämische Ereignisse ^d	P010	54397	0	47537	6	-	-	0,08 [0,01; 0,95]	0,045	0,29 [0,07; 1,31]	0,108	0,09 [0,02; 0,44]	0,003
	P251 Stratum 1	43388	1	41931	4	0,27 [0,02; 3,21]	0,297						
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	-	-	0,94 [0,11; 8,16]	0,958				
	P063 Stratum 1	50332	3	53511	9	0,92 [0,11; 7,75]	0,941						
	P063 Stratum 2	20608	0	19350	7	-	-						
P073	21079	0	20623	8	-	-							
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse ^e	P010	54397	0	47537	0	-	-	-	-	1,10 [0,22; 5,56]	0,906	0,29 [0,05; 1,66]	0,165
	P251 Stratum 1	43388	0	41931	0	-	-						
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	-	-	1,26 [0,27; 6,88]	0,712				
	P063 Stratum 1	50332	3	53511	3	1,29 [0,26; 6,55]	0,756						
	P063 Stratum 2	20608	0	19350	3	-	-						
P073	21079	0	20623	5	-	-							

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Effektmaß Hazard Ratio und Relatives Risiko) aus RCT nach Studie, nach Nierenstatus, sowie nierenstatusübergreifend mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Monotherapie		Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^d		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^d		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^d		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^b	
Patienten mit Ereignissen													
		Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P010	122	1 (0,8%)	123	26 (21,1%)	0,13 [0,06; 0,28]	<0,001	0,14 [0,07; 0,29]	<0,001	0,22 [0,14; 0,36]	<0,001	0,25 [0,17; 0,38]	<0,001
	P251 Stratum 1	222	1 (0,5%)	220	8 (3,6%)	0,20 [0,05; 0,76]	0,020						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	3 (18,8%)	0,10 [0,01; 1,02]	0,086						
	P063 Stratum 1	149	9 (6,0%)	154	23 (14,9%)	0,40 [0,19; 0,85]	0,012						
	P063 Stratum 2	61	3 (4,9%)	58	11 (19,0%)	0,26 [0,08; 0,88]	0,023						
P073	64	4 (6,3%)	65	7 (10,8%)	0,58 [0,18; 1,89]	0,530	0,37 [0,16; 0,84]	0,020	0,37 [0,16; 0,84]	0,020			
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P010	122	0 (0,0%)	123	7 (5,7%)	0,13 [0,03; 0,58]	0,014	0,13 [0,03; 0,53]	0,004	0,25 [0,11; 0,55]	<0,001	0,27 [0,14; 0,52]	<0,001
	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	1 (0,5%)	0,13 [0,00; 6,76]	0,498						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-	0,34 [0,13; 0,90]	0,030				
	P063 Stratum 1	149	4 (2,7%)	154	13 (8,4%)	0,32 [0,11; 0,95]	0,043						
	P063 Stratum 2	61	1 (1,6%)	58	6 (10,3%)	0,16 [0,02; 1,28]	0,057						
P073	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)	0,51 [0,10; 2,68]	0,680	0,32 [0,10; 0,96]	0,040	0,32 [0,10; 0,96]	0,040			
Schwere hypoglykämische Ereignisse ^d	P010	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,13 [0,01; 1,30]	0,247	0,24 [0,05; 1,05]	0,060	0,47 [0,16; 1,39]	0,173	0,29 [0,12; 0,68]	0,004
	P251 Stratum 1	222	1 (0,5%)	220	3 (1,4%)	0,36 [0,05; 2,59]	0,371						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-	1,03 [0,21; 5,19]	0,967				
	P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)	1,03 [0,21; 5,19]	0,967						
	P063 Stratum 2	61	0 (0,0%)	58	3 (5,2%)	0,12 [0,01; 1,22]	0,113						
P073	64	0 (0,0%)	65	5 (7,7%)	0,13 [0,02; 0,77]	0,058	0,13 [0,03; 0,52]	0,004	0,13 [0,03; 0,52]	0,004			
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse ^e	P010	122	0 (0,0%)	123	0 (0,0%)	-	-	-	-	1,03 [0,21; 5,19]	0,967	0,37 [0,12; 1,15]	0,080
	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)	-	-						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-	1,03 [0,21; 5,19]	0,967				
	P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)	1,03 [0,21; 5,19]	0,967						
	P063 Stratum 2	61	0 (0,0%)	58	2 (3,4%)	0,13 [0,01; 2,04]	0,145						
P073	64	0 (0,0%)	65	4 (6,2%)	0,13 [0,02; 0,95]	0,045	0,13 [0,03; 0,65]	0,010	0,13 [0,03; 0,65]	0,010			

a: Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

b: Nierenstatusübergreifende Auswertung

c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.

d: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

e: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

Studiendauer: P010: 106 Wochen; P251: 30 Wochen; P063: 54 Wochen; P073: 54 Wochen

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignissen; kg: Kilogramm; eGFR = Glomeruläre Filtrationsrate

Die Ergebnisse zu den Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin, unabhängig vom Nierenstatus bzw. von der verwendeten Analyse­methode. Die Meta-Analysen über alle Studien hinweg sowie eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigen statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Sitagliptin ($p < 0,001$). Dies gilt unabhängig von der verwendeten Analyse­methode.

Alle Ergebnisse mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zu den Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin, unabhängig von der verwendeten Analyse. Die Meta-Analysen über alle Studien hinweg sowie eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigen statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Sitagliptin ($p < 0,001$). Dies gilt unabhängig von der verwendeten Analyse­methode.

Die Ergebnisse zu den Schweren Hypoglykämien zeigen einen numerischen Vorteil zugunsten von Sitagliptin. Der Anteil an Patienten mit Ereignis weist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Sitagliptin auf. Die Meta-Analyse der Anteile an Patienten mit Ereignis über alle Studien hinweg zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für den Behandlungsarm mit Sitagliptin ($p = 0,004$). Die Meta-Analyse der Patienten mit keiner bis moderater Nierenfunktionsstörung bestätigt diesen Trend ($p = 0,173$).

Bei Patienten unter Sitagliptin traten in der Gesamtschau numerisch weniger Schwerwiegende Hypoglykämien im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf. Aufgrund der zu geringen Fallzahl konnte kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin gezeigt werden.

Im Folgenden werden die Forest Plots der oben beschriebenen Meta-Analysen dargestellt:

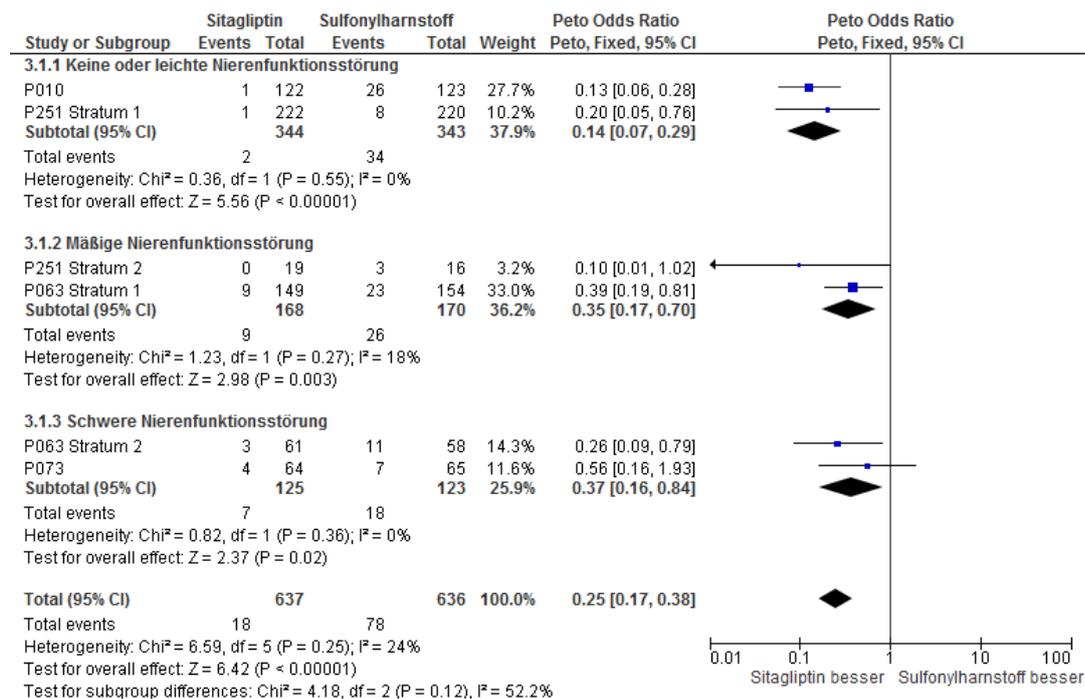


Abbildung 8: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/dl) aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

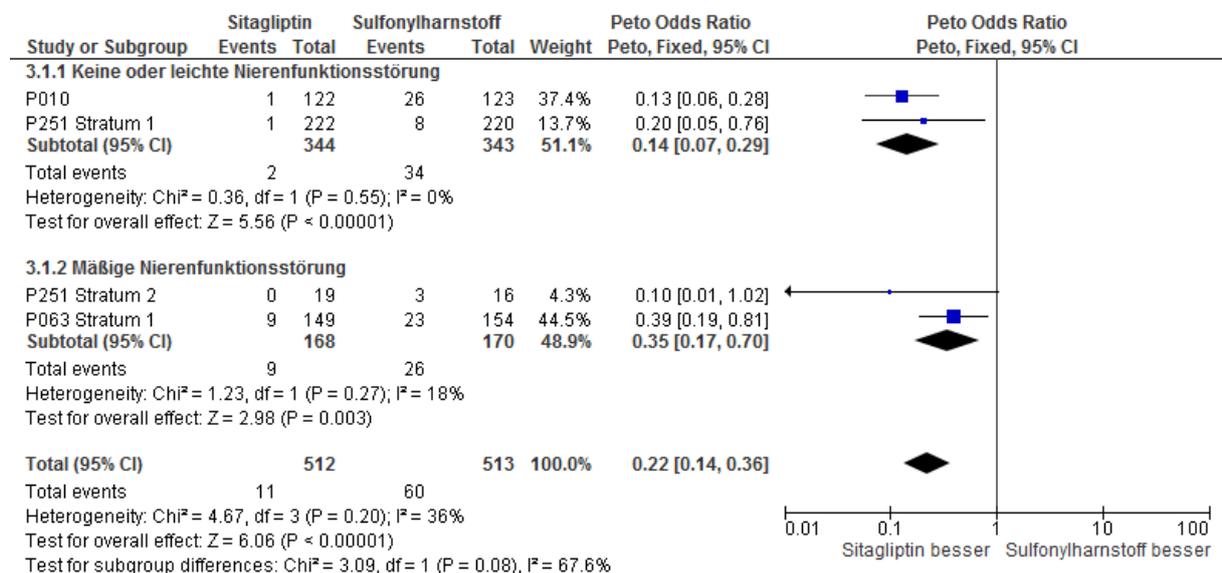


Abbildung 9: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/dl) aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

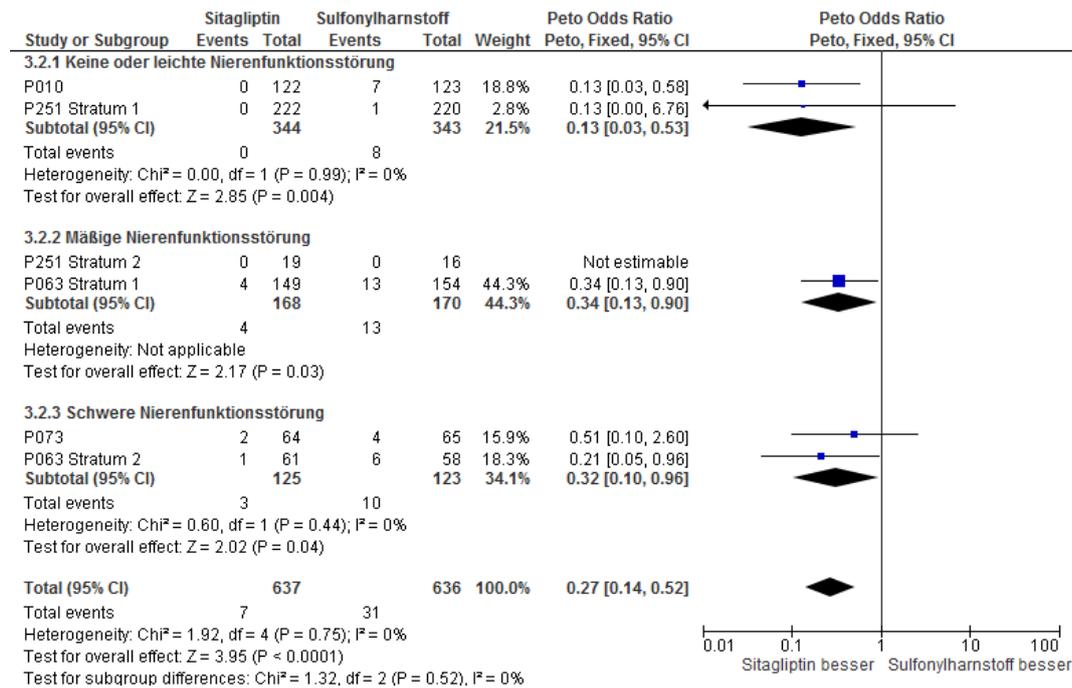


Abbildung 10: Meta-Analyse der Studien Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (2,8 mmol/dl) aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

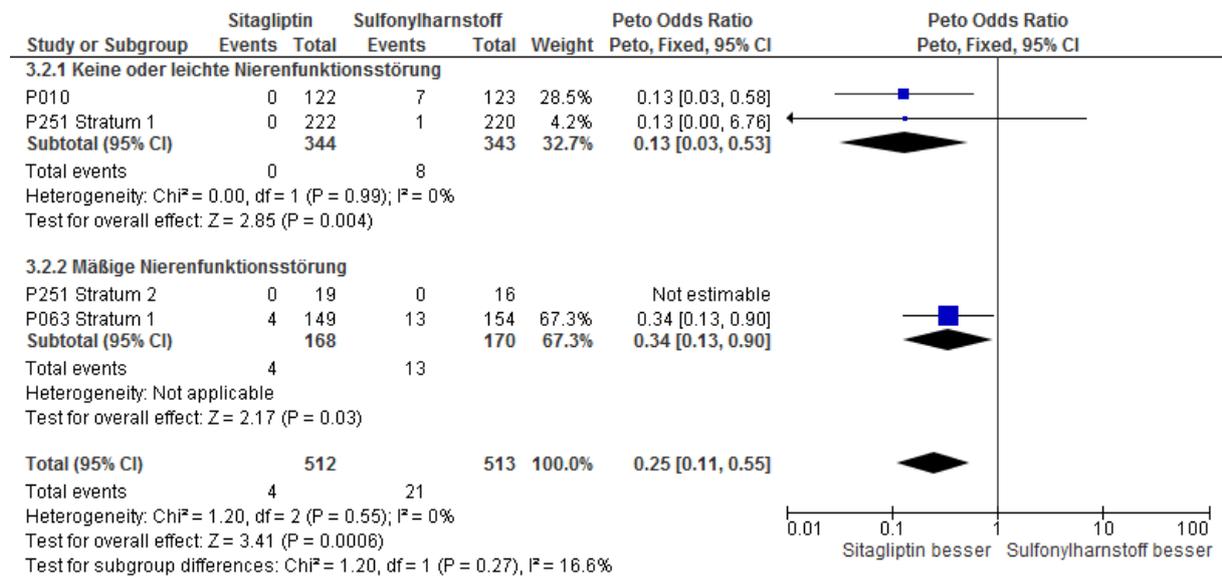


Abbildung 11: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (3,9 mmol/dl) aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

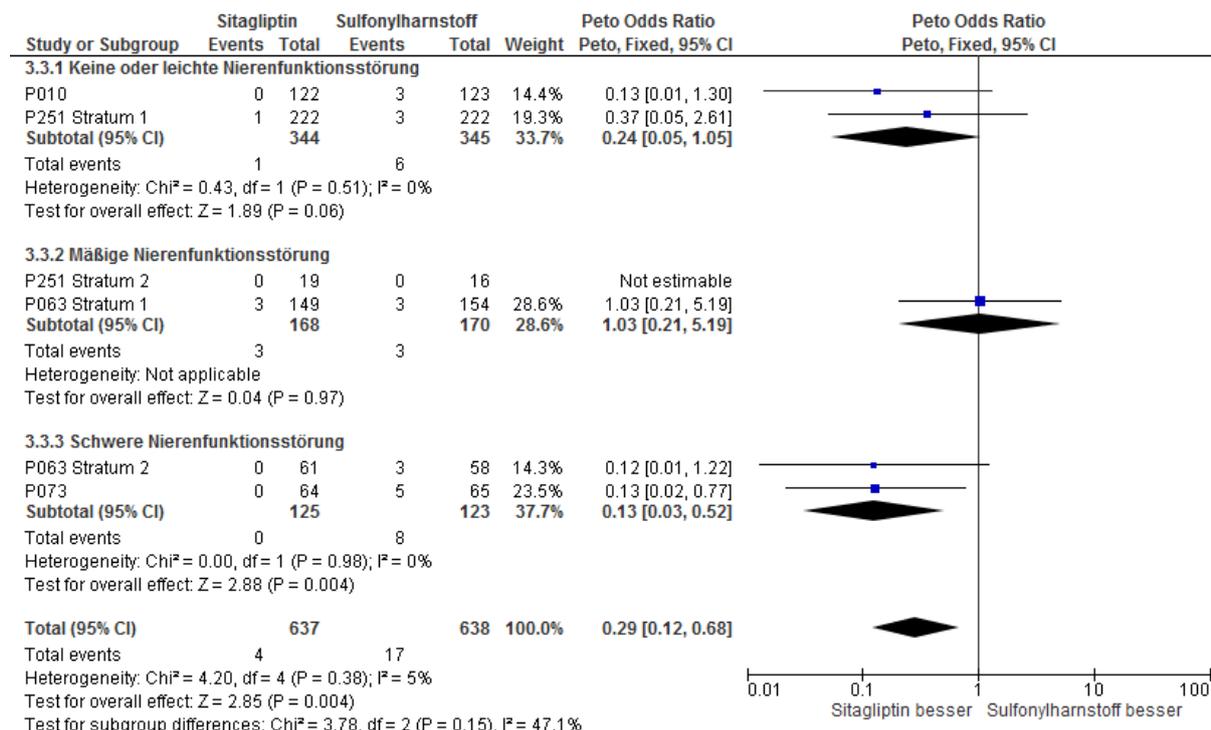


Abbildung 12: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Schwere hypoglykämische Ereignisse (Peto Odds Ratio, Peto-Modell) aus RCT; Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

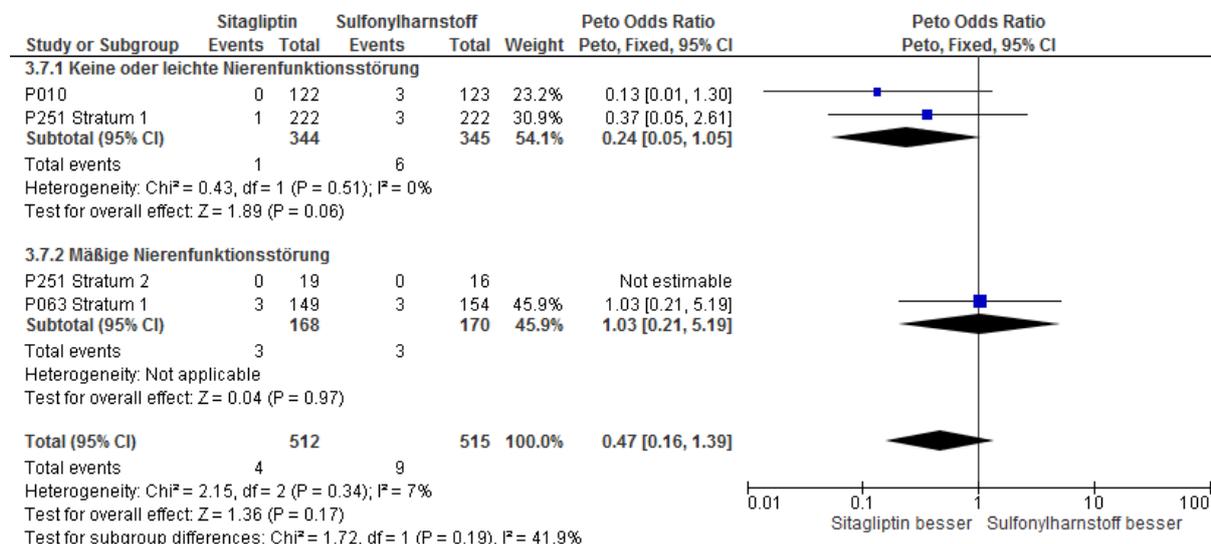


Abbildung 13: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Schwere hypoglykämische Ereignisse aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

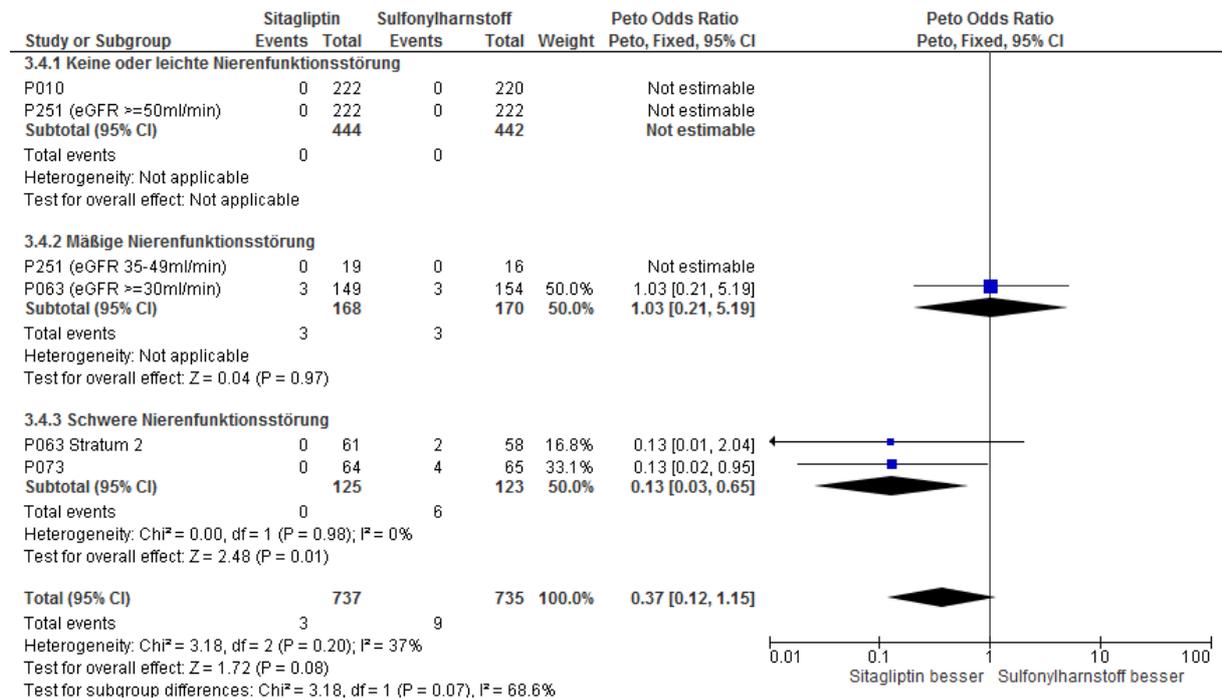


Abbildung 14: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für den Endpunkt Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse (Peto Odds Ratio, Peto-Modell) aus RCT; Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

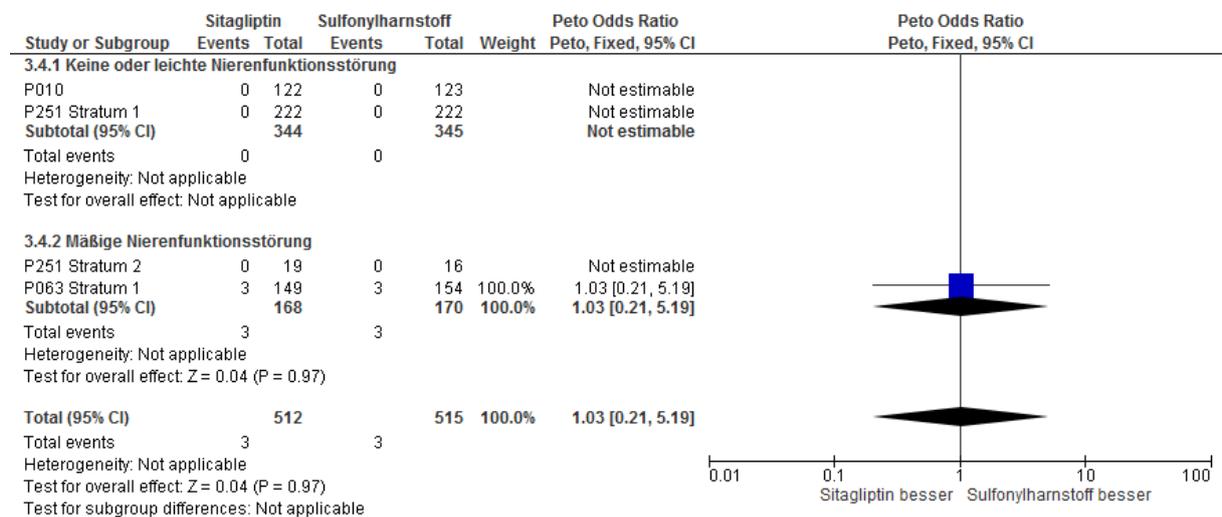


Abbildung 15: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für den Endpunkt Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse aus RCT (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

4.3.1.3.1.4 Veränderung des Körpergewichts - RCT

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

Die Veränderung des Körpergewichts war in allen vier Studien ein präspezifizierter Sicherheitsendpunkt.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung des Körpergewichts

Studie	Operationalisierung
P010	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm.
P251	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm.
P063	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm.
P073	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P010	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
P251	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P063	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P073	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen vier Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft und die Verblindung adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts beruhen jedoch auf Complete-

Case-Analysen, d. h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen.

Für die Studie P010 wird die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts als hoch eingeschätzt, da nur 22 % der randomisierten Patienten bezogen auf das APaT-Set in der Auswertung berücksichtigt wurden. Für die Studien P251, P063 und P073 wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft, da 86 %, 69 % bzw. 67 % der Patienten in der Analyse berücksichtigt wurden. Auch ist der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patienten in den jeweiligen Studienarmen der drei Studien vergleichbar. Die Analyse wird daher als adäquat angesehen.

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

Im Folgenden werden die Einzelstudienresultate nach Nierenstatus getrennt dargestellt.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (in Kilogramm)	Sitagliptin			Sulfonylharnstoff ^a			Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a
	Studie	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)
P010 (106 Wochen)	30	81,4 (16,2)	80,7 (15,4)	22	81,7 (16,2)	83,0 (18,2)	-2,1 [-4,8; 0,6]
P251 (30 Wochen)	191	77,0 (14,6)	76,9 (13,7)	187	75,4 (16,4)	76,0 (15,9)	-0,7 [-1,3; -0,1]
P251 (30 Wochen)	14	74,9 (21,6)	75,7 (21,5)	16	76,0 (17,5)	77,9 (17,8)	-1,2 [-2,9; 0,5]
P063 (54 Wochen)	102	68,4 (15,5)	68,4 (15,2)	108	70,4 (16,1)	71,8 (15,7)	-1,6 [-2,5; -0,7]
P063 (54 Wochen)	41	69,8 (14,7)	68,2 (13,3)	40	71,0 (14,7)	71,9 (14,8)	-2,5 [-4,0; -1,0]
P073 (54 Wochen)	45	71,6 (16,0)	71,4 (16,2)	41	67,3 (13,9)	68,4 (12,8)	-1,0 [-2,8; 0,9]

Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR \geq 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR \geq 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated, vor Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie; Anzahl Patienten für die Werte zum Studienbeginn und zum Studienende vorlagen
c: adjustierte Werte (Least-Square mean) aus ANCOVA Model.
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: Kovarianzanalyse

Am Ende der zweijährigen doppelblinden Studienphase zeigte sich bei Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung unter Sitagliptin ein mittlerer Gruppenunterschied mit

einer 2,1 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (95 %-KI: [-4,80; 0,60]). Im Stratum 1 („keine oder leichte Nierenfunktionsstörung“) wie auch im Stratum 2 („mäßige Nierenfunktionsstörung“) dieser Studie zeigte sich am Ende der 30-wöchigen doppelblinden Studienphase ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 0,7 kg bzw. 1,2 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (95 %-KI: [-1,3; -0,1] bzw. 95 %-KI: [-2,9; 0,5]). In der Studie P063 lag von 69 % der Patienten Werte zu Studienbeginn und –ende vor, der Anteil der fehlenden Werte ist in den Behandlungsarmen vergleichbar. Im Stratum 1 („mäßige Nierenfunktionsstörung“) wie auch im Stratum 2 („schwere Nierenfunktionsstörung“) dieser Studie zeigte sich am Ende der 54-wöchigen doppelblinden Studienphase ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 1,6 kg bzw. 2,5 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (95 %-KI: [-2,5; -0,7] bzw. 95 %-KI: [-4,0; -1,0]). In der Studie P073 lag von 67 % der Patienten Werte zu Studienbeginn und –ende vor, auch war der Anteil der fehlenden Werte in den Behandlungsarmen vergleichbar. Am Ende der 54-wöchigen doppelblinden Studienphase zeigte sich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ein mittlerer Gruppenunterschied mit einer 1,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (95 %-KI: [-2,8; 0,9]).

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.

Da sich die Zulassungsstudien P010, P063, P073 und die Studie P251 auf eine Monotherapie mit dem Wirkstoff Sitagliptin beziehen, sind sie hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar und werden somit – wie in der Ersteinreichung – in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Zusätzlich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Meta-Analysen eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung dargestellt (Studien P010, P251 und P063/Stratum 1). Somit wird die Forderung des G-BA erfüllt, den Zulassungsstatus von Sulfonylharnstoffen (zweckmäßige Vergleichstherapie) hinsichtlich des Ausmaßes der Nierenfunktionsstörung zu berücksichtigen (2).

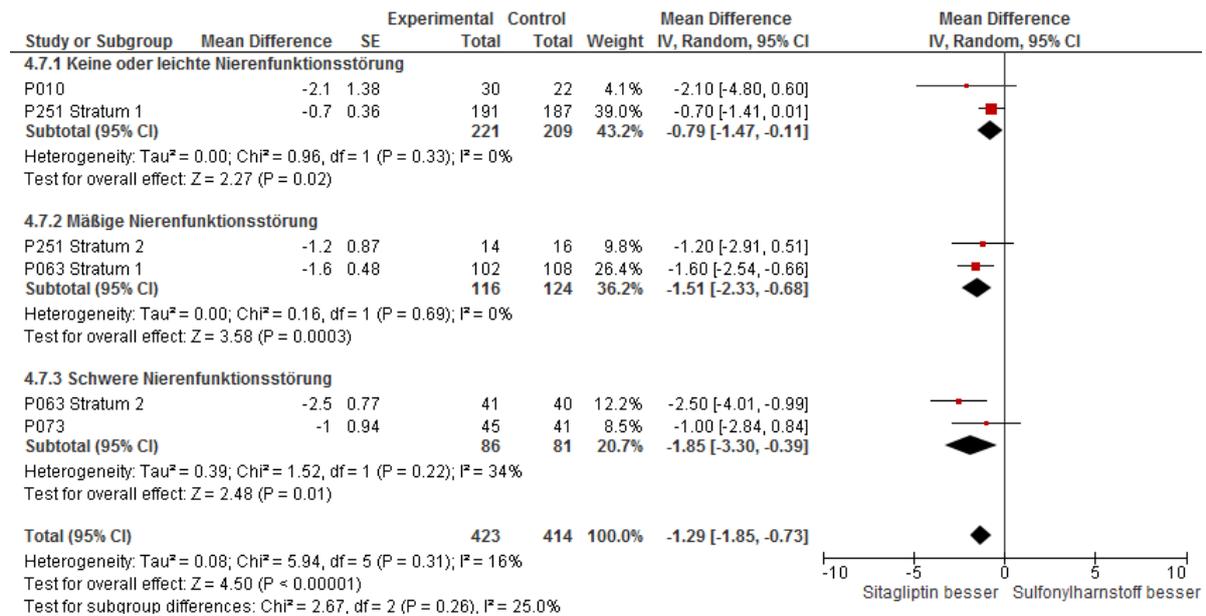


Abbildung 16: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Veränderung des Körpergewichts (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

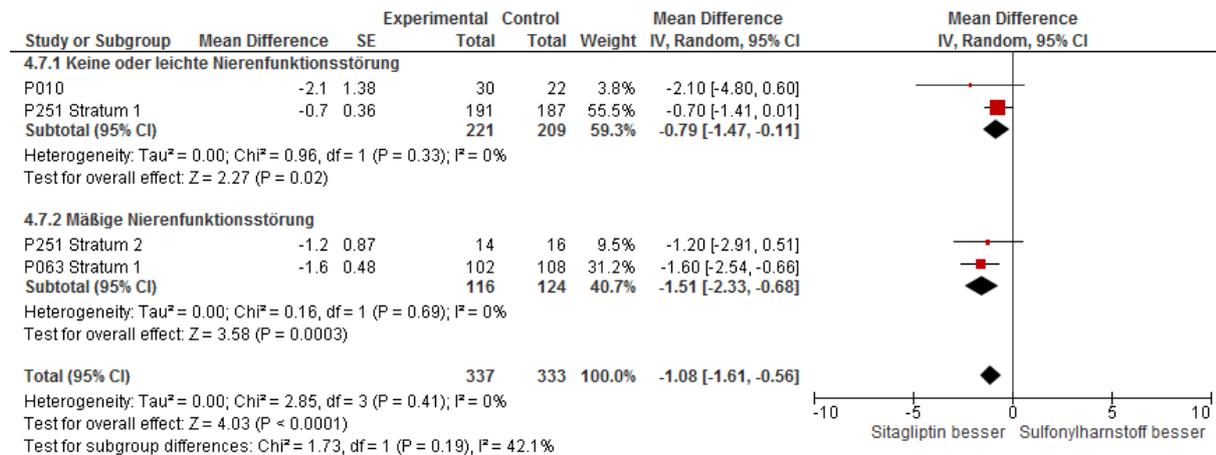


Abbildung 17: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Veränderung des Körpergewichts (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Beide Meta-Analysen zeigen: Über alle Patientenkollektive hinweg zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker unzureichend senken.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
P010	Es werden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, betrachtet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA System kodiert. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse werden betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse gesamt - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse^a
P251	Es werden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, betrachtet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA System kodiert. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse werden betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse gesamt - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse^a
P063	Es werden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis auftraten, betrachtet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA System kodiert. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse werden betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse gesamt - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse^a
P073	Es werden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis auftraten, betrachtet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA System kodiert. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse werden betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse gesamt - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse^a
a: Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung, Beginn einer Dialyse MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P251	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P063	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P073	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen vier Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig einzustufen.

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

Im Folgenden werden die Einzelstudienresultate nach Nierenstatus getrennt dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sonstige unerwünschte Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a	
	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
P010 (106 Wochen)	122	104 (85,2%)	123	96 (78,0%)	1,09 [0,97; 1,23]	0,147
P251 (30 Wochen)	222	111 (50,0%)	220	105 (47,7%)	1,05 [0,87; 1,27]	0,633
P251 (30 Wochen)	19	7 (36,8%)	16	10 (62,5%)	0,59 [0,29; 1,19]	0,130
P063 (54 Wochen)	149	111 (74,5%)	154	113 (73,4%)	1,02 [0,89; 1,16]	0,825
P063 (54 Wochen)	61	37 (60,7%)	58	43 (74,1%)	0,82 [0,64; 1,05]	0,119
P073 (54 Wochen)	64	54 (84,4%)	65	54 (83,1%)	1,02 [0,87; 1,18]	0,842
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
P010 (106 Wochen)	122	12 (9,8%)	123	19 (15,4%)	0,64 [0,32; 1,25]	0,187
P251 (30 Wochen)	222	6 (2,7%)	220	6 (2,7%)	0,99 [0,32; 3,03]	0,987
P251 (30 Wochen)	19	1 (5,3%)	16	0 (0,0%)	6,31 [0,12; 322,63]	1,000
P063 (54 Wochen)	149	27 (18,1%)	154	25 (16,2%)	1,12 [0,68; 1,83]	0,664
P063 (54 Wochen)	61	12 (19,7%)	58	13 (22,4%)	0,88 [0,44; 1,76]	0,715
P073 (54 Wochen)	64	23 (35,9%)	65	26 (40,0%)	0,90 [0,58; 1,40]	0,636
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis						
P010 (106 Wochen)	122	5 (4,1%)	123	13 (10,6%)	0,39 [0,14; 1,05]	0,053
P251 (30 Wochen)	222	3 (1,4%)	220	4 (1,8%)	0,74 [0,17; 3,28]	0,723
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-
P063 (54 Wochen)	149	9 (6,0%)	154	11 (7,1%)	0,85 [0,36; 1,98]	0,700
P063 (54 Wochen)	61	7 (11,5%)	58	7 (12,1%)	0,95 [0,36; 2,54]	0,920
P073 (54 Wochen)	64	7 (10,9%)	65	9 (13,8%)	0,79 [0,31; 1,99]	0,618
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR \geq 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR \geq 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR $<$ 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated c: P010, P063, P073: Vor Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen \leq 1 % in mindestens einer Zelle. e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von $<$ 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi²-Test KI : Konfidenzintervall</p>						

In keiner der Studien fanden sich statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^c	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^c	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Pankreatitis						
P010 (106 Wochen)	122	0 (0,0 %)	123	0 (0,0 %)	-	-
P251 (30 Wochen)	222	0 (0,0 %)	220	0 (0,0 %)	-	-
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0 %)	16	0 (0,0 %)	-	-
P063 (54 Wochen)	149	0 (0,0 %)	154	0 (0,0 %)	-	-
P063 (54 Wochen)	61	0 (0,0 %)	58	0 (0,0 %)	-	-
P073 (54 Wochen)	64	0 (0,0 %)	65	0 (0,0 %)	-	-
Nierenfunktionsstörung						
P010 (106 Wochen)	122	1 (0,8 %)	123	1 (0,8 %)	1,01 [0,06; 16,21]	1,000
P251 (30 Wochen)	222	0 (0,0 %)	220	0 (0,0 %)	-	-
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0 %)	16	0 (0,0 %)	-	-
P063 (54 Wochen)	149	1 (0,7 %)	154	2 (1,3 %)	0,53 [0,05; 5,12]	0,588
P063 (54 Wochen)	61	0 (0,0 %)	58	0 (0,0 %)	-	-
P073 (54 Wochen)	64	0 (0,0 %)	65	0 (0,0 %)	-	-
Beginn einer Dialyse						
P010 (106 Wochen) ^f	122	-	123	-	-	-
P251 (30 Wochen) ^f	222	-	220	-	-	-
P251 (30 Wochen) ^f	19	-	16	-	-	-
P063 (54 Wochen)	149	0 (0,0 %)	154	0 (0,0 %)	-	-
P063 (54 Wochen)	61	1 (0,2 %)	58	1 (0,2 %)	0,95 [0,06; 15,39]	0,971
P073 (54 Wochen) ^g	64	-	65	-	-	-
Nierenspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30 - 49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35 - 49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.						
a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid						
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated						
c: P010, P063, P073: Vor Initiierung einer Glykämischer Notfall-Therapie						
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.						
e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi ² -Test						
f: Endpunkt wurde nicht erhoben						
g: Alle Patienten waren dialysepflichtig, da dies ein Einschlusskriterium der Studie war						
KI : Konfidenzintervall; UE: Unerwünschte Ereignisse						

In keiner der Studien fanden sich statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Tabelle 4-29).

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.

Da sich die Zulassungsstudien P010, P063, P073 und die Studie P251 auf eine Monotherapie mit dem Wirkstoff Sitagliptin beziehen, sind sie hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar und werden somit – wie in der Ersteinreichung – in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Zusätzlich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Meta-Analysen eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung dargestellt (Studien P010, P251 und P063 Stratum 1). Somit wird die Forderung des G-BA erfüllt, den Zulassungsstatus von Sulfonylharnstoffen (zweckmäßige Vergleichstherapie) hinsichtlich des Ausmaßes der Nierenfunktionsstörung zu berücksichtigen (2).

In keiner der Studien P010, P063, P073 und P251 wurde ein Ereignis hinsichtlich des Endpunktes Pankreatitis berichtet. Daher wird keine Meta-Analyse zu diesem Endpunkt dargestellt. Der Endpunkt Beginn einer Dialyse wurde ausschließlich in der Studie P063 erfasst. Aus diesem Grund werden die Einzelstudienergebnisse zum Endpunkt Beginn einer Dialyse nicht meta-analytisch zusammengefasst.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

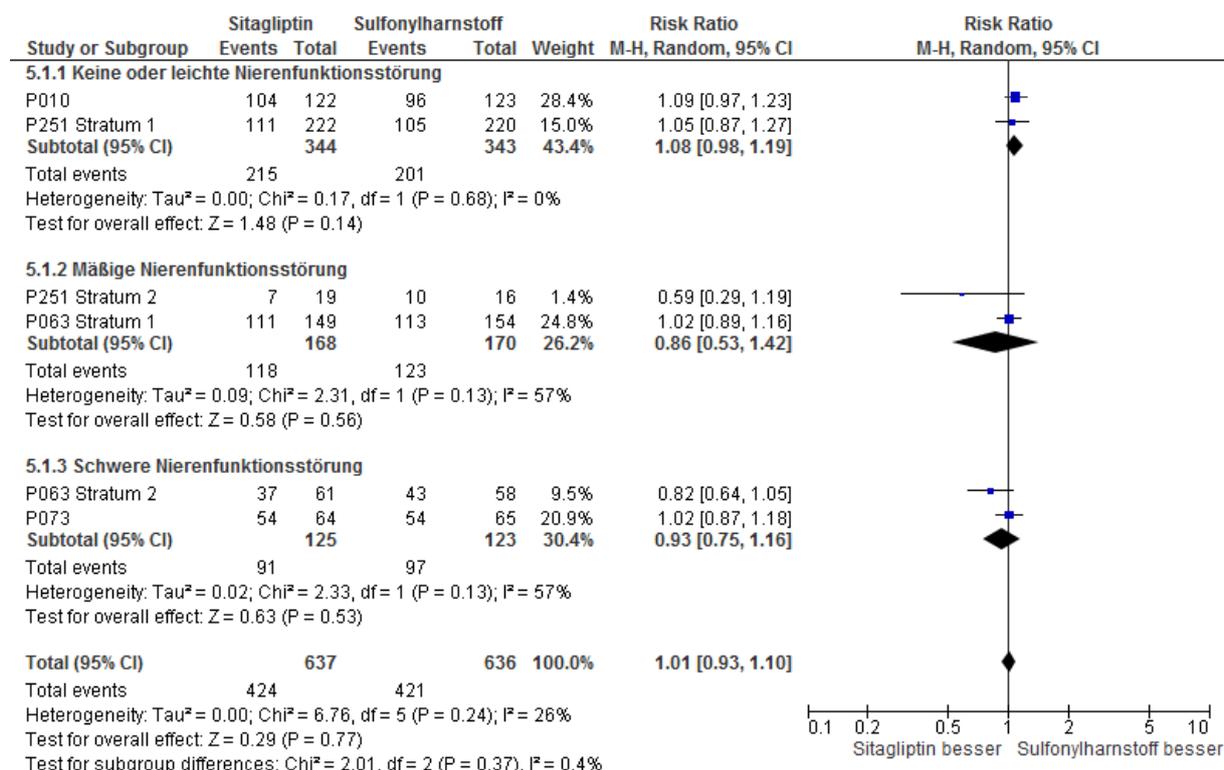


Abbildung 18: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Relatives Risiko, Random Effets-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

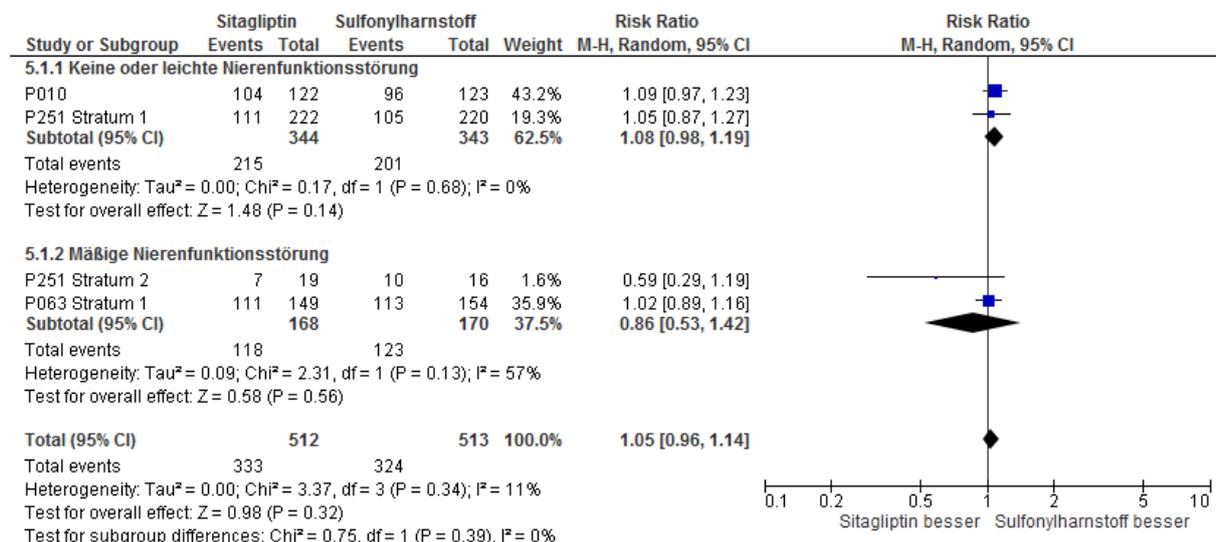


Abbildung 19: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Die Meta-Analysen des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse gesamt über alle Studien hinweg (Abbildung 18) sowie eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Abbildung 19) zeigen keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin ($p = 0,325$ bzw. $p = 0,771$).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

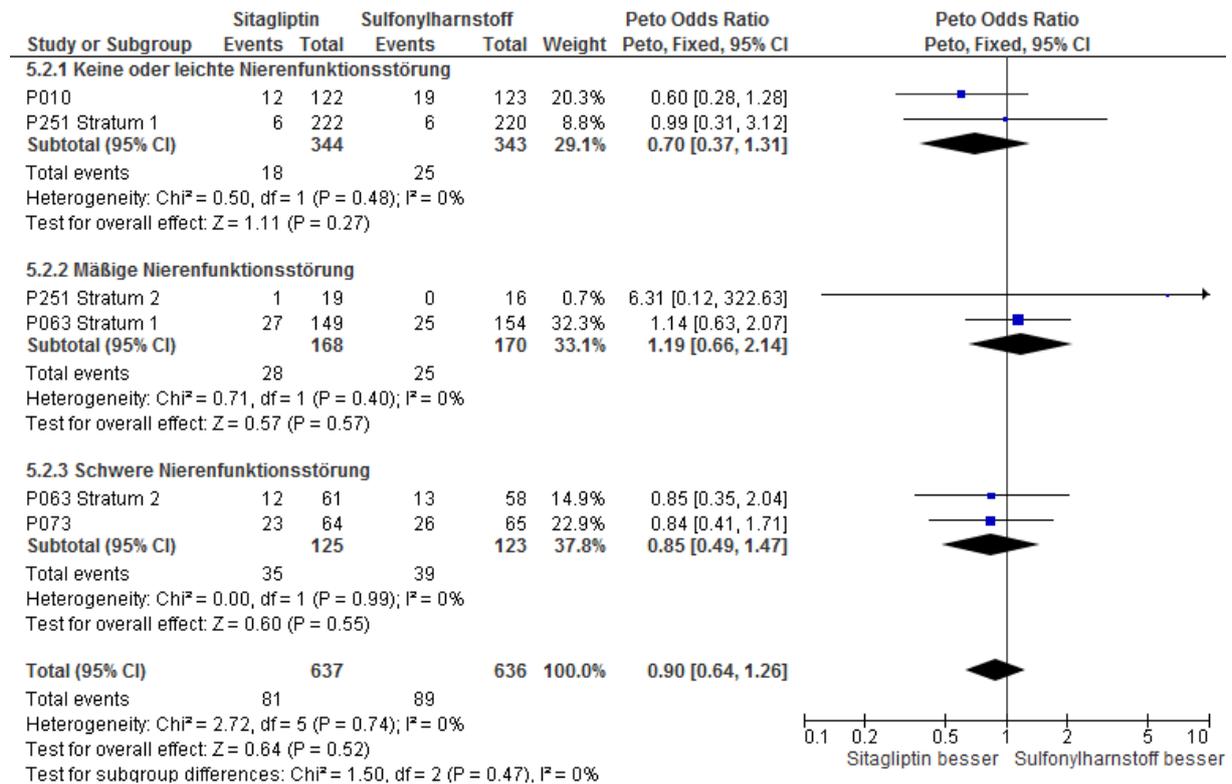


Abbildung 20: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

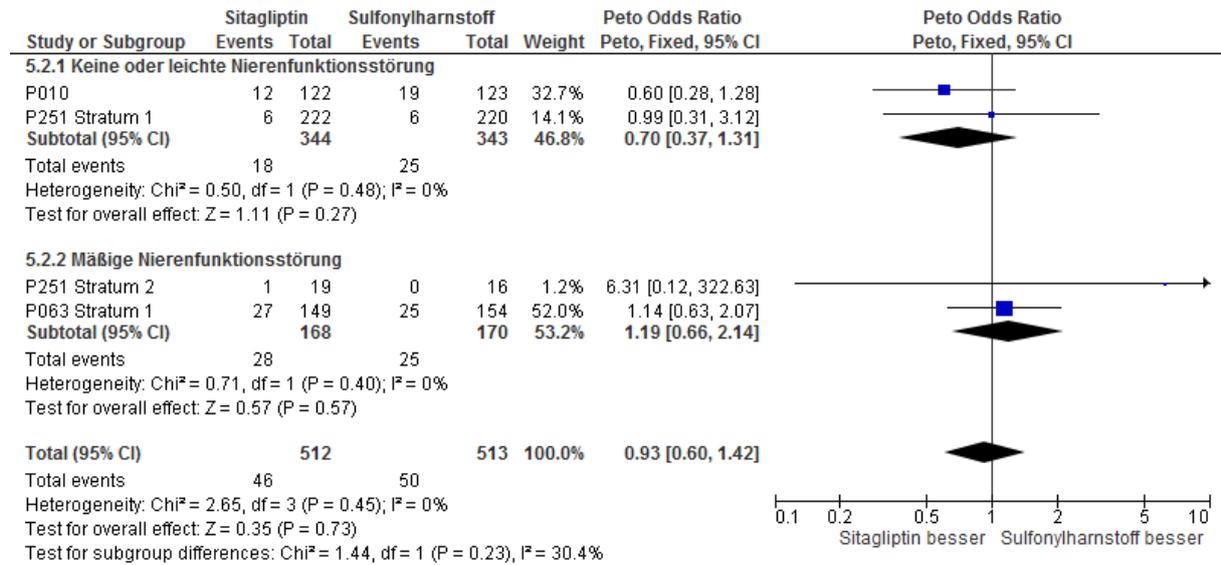


Abbildung 21: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Peto Odds Ratio, Peto-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Die Meta-Analysen des Endpunktes Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse über alle Studien hinweg (Abbildung 20) sowie eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Abbildung 21) zeigen keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin ($p = 0,729$ bzw. $p = 0,522$).

Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis

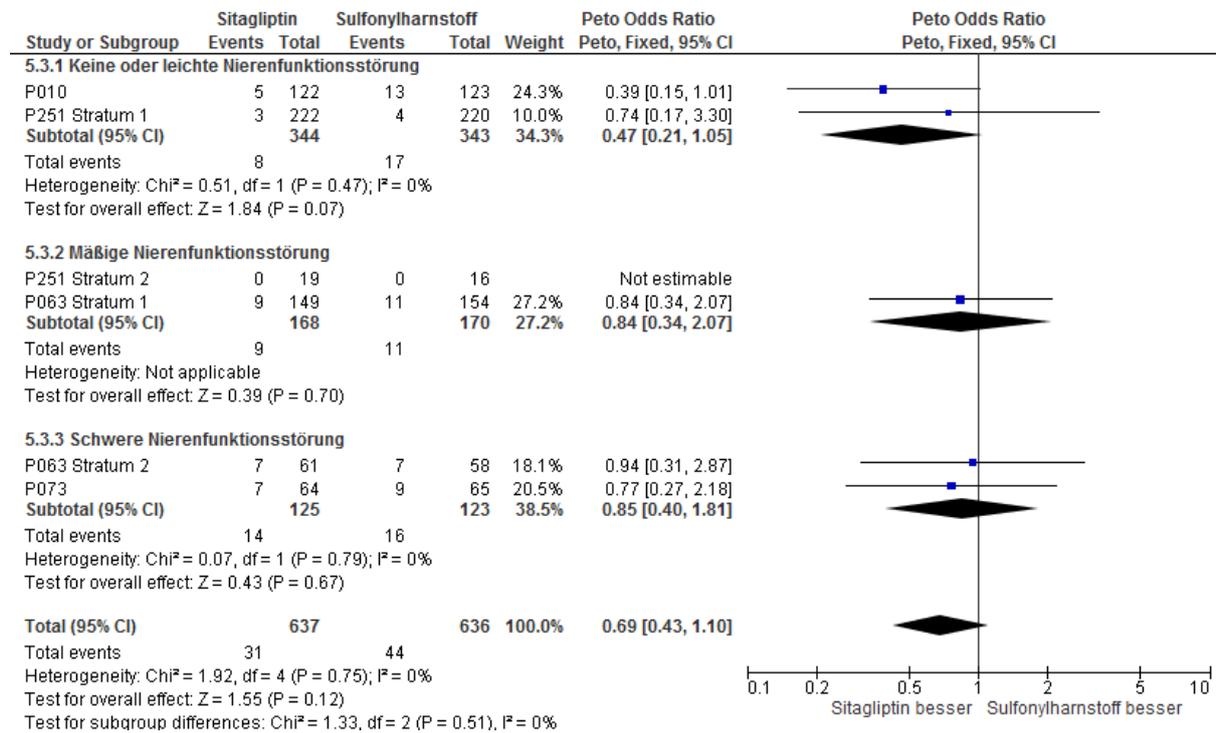


Abbildung 22: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

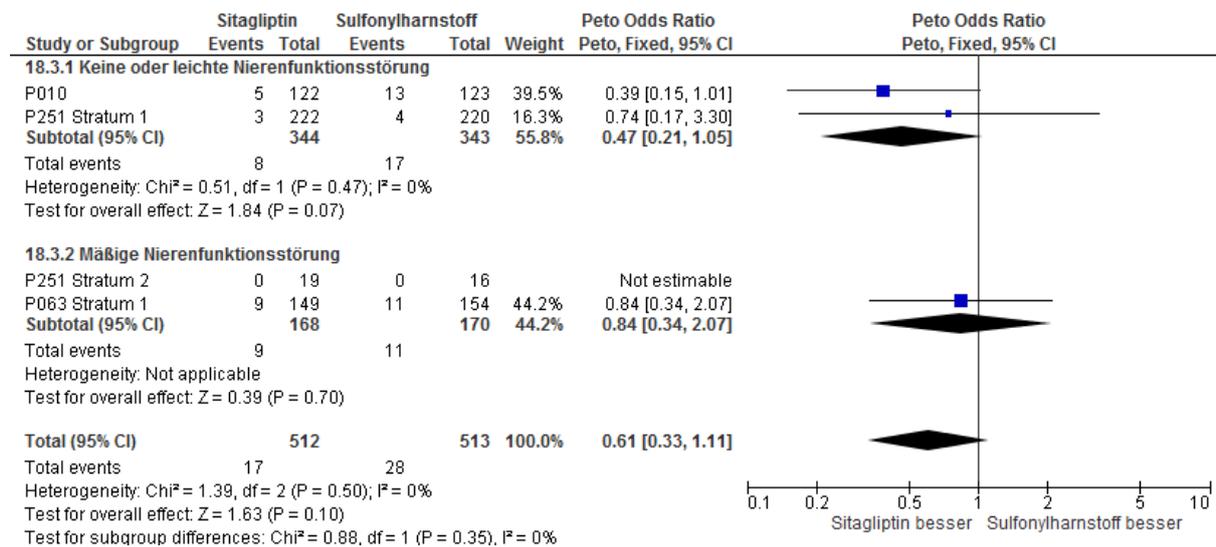


Abbildung 23: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Die Meta-Analysen des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis über alle Studien hinweg (Abbildung 22) sowie eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Abbildung 23) zeigen keinen statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin ($p = 0,122$ bzw. $p = 0,103$).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

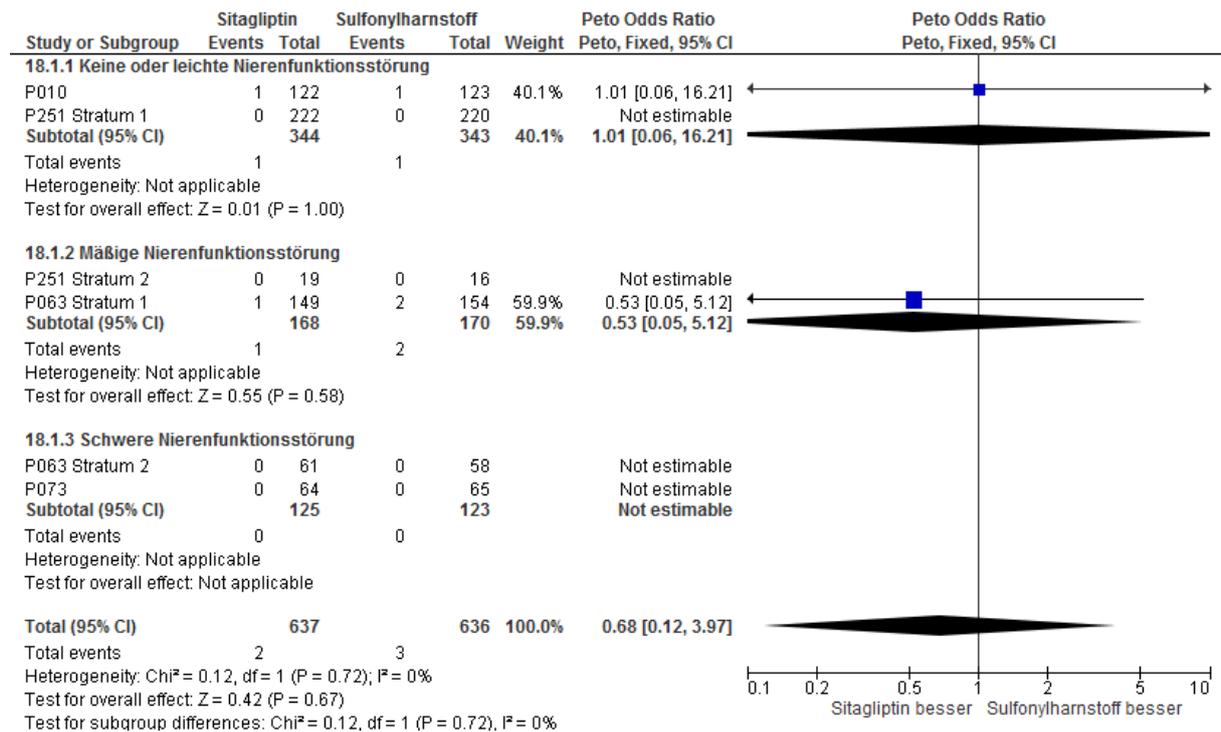


Abbildung 24: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Nierenfunktionsstörung (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

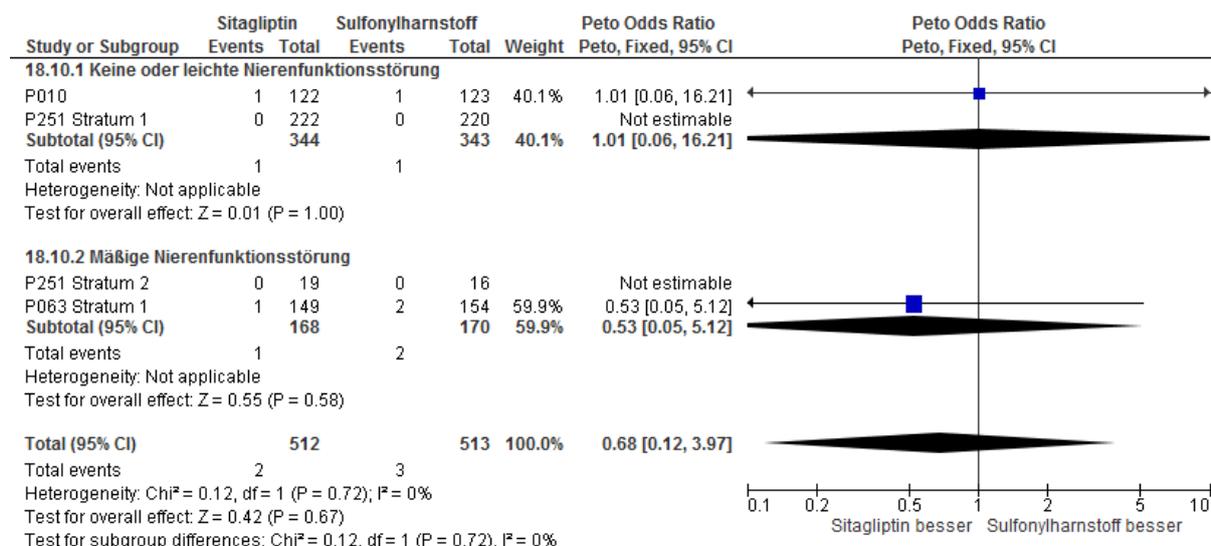


Abbildung 25: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Nierenfunktionsstörung (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Die Meta-Analysen des Endpunktes Nierenfunktionsstörung über alle Studien hinweg (Abbildung 24) sowie eingeschränkt auf Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Abbildung 25) zeigen keinen statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin ($p = 0,673$ bzw. $p = 0,673$).

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.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität - RCT

Wegen der geringen Anzahl der in den Studien P010, P251, P063 und P073 beobachteten Todesfälle (Tabelle 4-16) erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter.

Tabelle 4-30: Subgruppen, Gesamtmortalität nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtmortalität	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		
	Studie	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c
Alter					
P010					
< 65 Jahre	104	0 (0,0%)	101	2 (2,0%)	
≥ 65 Jahre	18	0 (0,0%)	22	0 (0,0%)	
P251					
< 65 Jahre	-	-	-	-	
≥ 65 Jahre	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)	
P251					
< 65 Jahre	-	-	-	-	
≥ 65 Jahre	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	
P063					
< 65 Jahre	67	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	
≥ 65 Jahre	82	0 (0,0%)	77	4 (5,2%)	
P063					
< 65 Jahre	34	4 (11,8%)	40	1 (2,5%)	
≥ 65 Jahre	27	0 (0,0%)	18	2 (11,1%)	
P073					
< 65 Jahre	42	4 (9,5%)	47	6 (12,8%)	
≥ 65 Jahre	22	2 (9,1%)	18	4 (22,2%)	
Geschlecht					
P010					
Frauen	65	0 (0,0%)	70	1 (1,4%)	
Männer	57	0 (0,0%)	53	1 (1,9%)	
P251					
Frauen	118	0 (0,0%)	131	0 (0,0%)	
Männer	104	0 (0,0%)	89	0 (0,0%)	
P251					
Frauen	12	0 (0,0%)	14	0 (0,0%)	
Männer	7	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)	
P063					
Frauen	99	0 (0,0%)	93	2 (2,2%)	
Männer	50	0 (0,0%)	61	3 (4,9%)	
P063					
Frauen	31	0 (0,0%)	29	1 (3,4%)	
Männer	30	4 (13,3%)	29	2 (6,9%)	
P073					
Frauen	40	0 (0,0%)	37	5 (13,5%)	
Männer	24	6 (25,0%)	28	5 (17,9%)	
Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.					
a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid					
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated					
c: P010, P063, P073: Inklusive "Glycemic Rescue"- Phase					

4.3.1.3.2.2 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse - RCT

Wegen der geringen Anzahl der in den Studien P010, P251, P063 und P073 beobachteten schweren kardiovaskulären Ereignisse (Tabelle 4-19) erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter.

Tabelle 4-31: Subgruppen, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a	
	Studie	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	N ^b
Alter				
P010				
< 65 Jahre	104	0 (0,0%)	101	2 (2,0%)
≥ 65 Jahre	18	0 (0,0%)	22	1 (4,5%)
P251				
< 65 Jahre	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)
P251				
< 65 Jahre	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)
P063				
< 65 Jahre	67	2 (3,0%)	77	0 (0,0%)
≥ 65 Jahre	82	1 (1,2%)	77	3 (3,9%)
P063				
< 65 Jahre	34	4 (11,8%)	40	2 (5,0%)
≥ 65 Jahre	27	0 (0,0%)	18	1 (5,6%)
P073				
< 65 Jahre	42	1 (2,4%)	47	3 (6,4%)
≥ 65 Jahre	22	1 (4,5%)	18	1 (5,6%)
Geschlecht				
P010				
Frauen	65	0 (0,0%)	70	2 (2,9%)
Männer	57	0 (0,0%)	53	1 (1,9%)
P251				
Frauen	118	0 (0,0%)	131	0 (0,0%)
Männer	104	0 (0,0%)	89	0 (0,0%)
P251				
Frauen	12	0 (0,0%)	14	0 (0,0%)
Männer	7	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)
P063				
Frauen	99	0 (0,0%)	93	1 (1,1%)
Männer	50	3 (6,0%)	61	2 (3,3%)
P063				
Frauen	31	0 (0,0%)	29	1 (3,4%)
Männer	30	4 (13,3%)	29	2 (6,9%)
P073				
Frauen	40	1 (2,5%)	37	1 (2,7%)
Männer	24	1 (4,2%)	28	3 (10,7%)
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated c: P010, P063, P073: Inklusive "Glycemic Rescue"-Phase</p>				

4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien - RCT

Wegen Ereignisfreiheit unter Sitagliptin in einzelnen Subgruppen wurden die individuellen Patientendaten der vier Studien gepoolt und sodann auf Interaktionen nach Alter und Geschlecht untersucht. Keine dieser Analysen war präspezifiziert. Für den Endpunkt Schwerwiegende Hypoglykämien wurden aufgrund der geringen Anzahl der in den Studien P010, P251, P063 und P073 beobachteten Ereignisse keine Subgruppenanalysen dargestellt. Von einer Subgruppenanalyse der Anteile der Patienten mit Ereignis wurde aufgrund der Nullzellenproblematik abgesehen.

Ein Hinweis auf eine quantitative Altersinteraktion (p-Wert für Interaktion $p = 0,061$) ergab sich ausschließlich für Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl. Dieser Hinweis fand sich nicht für Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. für schwere Hypoglykämien (Tabelle 4-32).

Für Patienten ≥ 65 Jahre mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100 mg/Tag) war für Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/dl) ein Vergleich der HbA1c-adjustierten Risikoreduktion durch Sitagliptin relativ zu Glipizid bzw. Glimperid möglich.

Tabelle 4-32: Subgruppen, Hypoglykämien nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert	
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤3,9 mmol/l)^c							
Alter							
P010							
< 65 Jahre	48.522	0	40.684	66	-	-	0,997
≥ 65 Jahre	5.875	1	6.853	13	0,09 [0,01; 0,66]	0,018	
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	43.388	1	41.931	17	0,07 [0,00; 0,93]	0,044	-
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	3.286	0	3.582	11	-	-	-
P063							
< 65 Jahre	23.205	14	27.889	17	0,86 [0,22; 3,38]	0,830	0,019
≥ 65 Jahre	27.127	3	25.622	38	0,07 [0,01; 0,34]	0,001	
P063							
< 65 Jahre	10.878	1	12.878	19	0,05 [0,01; 0,46]	0,008	-
≥ 65 Jahre	9.730	2	6.472	1	1,57 [0,12; 19,79]	0,728	
P073							
< 65 Jahre	13.683	6	15.254	9	0,99 [0,09; 11,34]	0,991	0,200
≥ 65 Jahre	7.396	1	5.369	7	0,05 [0,00; 2,23]	0,124	
Insgesamt							
< 65 Jahre	96.288	21	96.705	111	0,08 [0,04; 0,17]	< 0,001	0,646
≥ 65 Jahre	96.802	7	89.829	87	0,08 [0,03; 0,20]	< 0,001	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid</p> <p>b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.</p> <p>c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤70 mg/dl [≤ 3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.</p> <p>d: Schweres hypoglykämische Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, Hypoglykämien nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert	
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤3,9 mmol/l) ^c							
Geschlecht							
P010							
Männer	26.509	0	28.524	45	-	-	0,996
Frauen	27.888	1	19.013	34	0,03 [0,00; 0,19]	< 0,001	
P251							
Männer	20.295	1	17.006	7	0,28 [0,01; 6,13]	0,421	-
Frauen	23.093	0	24.925	10	-	-	
P251							
Männer	1.412	0	636	3	-	-	-
Frauen	1.874	0	2.946	8	-	-	
P063							
Männer	33.574	11	31.396	25	0,24 [0,06; 1,00]	0,050	0,986
Frauen	16.758	6	22.115	30	0,25 [0,05; 1,14]	0,073	
P063							
Männer	9.811	1	9.738	5	0,26 [0,03; 2,51]	0,243	0,663
Frauen	10.797	2	9.612	15	0,14 [0,03; 0,73]	0,02	
P073							
Männer	12.528	3	11.363	5	0,48 [0,03; 6,50]	0,577	0,731
Frauen	8.551	4	9.260	11	0,23 [0,01; 5,76]	0,372	
Insgesamt							
Männer	104.129	16	98.663	90	0,08 [0,03; 0,18]	< 0,001	0,998
Frauen	88.961	13	87.871	108	0,08 [0,03; 0,18]	< 0,001	
Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.							
a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid							
b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.							
c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤70 mg/dl [≤3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.							
d: Schweres hypoglykämische Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.							
KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, Hypoglykämien nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert	
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)^c							
Alter							
P010							
< 65 Jahre	48.522	0	40.684	5	-	-	-
≥ 65 Jahre	5.875	0	6.853	4	-	-	-
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	43.388	0	41.931	1	-	-	-
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	3.286	0	3.582	0	-	-	-
P063							
< 65 Jahre	23.205	4	27.889	6	0,83 [0,21; 3,25]	0,791	-
≥ 65 Jahre	27.127	0	25.622	10	-	-	-
P063							
< 65 Jahre	10.878	0	12.878	6	-	-	-
≥ 65 Jahre	9.730	1	6.472	1	0,93 [0,06; 15,42]	0,958	-
P073							
< 65 Jahre	13.683	5	15.254	2	1,99 [0,12; 32,12]	0,628	-
≥ 65 Jahre	7.396	0	5.369	5	-	-	-
Insgesamt							
< 65 Jahre	96.288	9	96.705	19	0,38 [0,14; 1,05]	0,061	0,061
≥ 65 Jahre	96.802	1	89.829	21	0,04 [0,00; 0,34]	0,003	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten. c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤70 mg/dl [≤3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen. d: Schweres hypoglykämische Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, Hypoglykämien nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert	
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)^c							
Geschlecht							
P010							
Männer	26.509	0	28.524	6	-	-	-
Frauen	27.888	0	19.013	3	-	-	-
P251							
Männer	20.295	0	17.006	1	-	-	-
Frauen	23.093	0	24.925	0	-	-	-
P251							
Männer	1.412	0	636	0	-	-	-
Frauen	1.874	0	2.946	0	-	-	-
P063							
Männer	33.574	2	31.396	6	0,30 [0,06; 1,59]	0,157	0,834
Frauen	16.758	2	22.115	10	0,23 [0,05; 1,20]	0,082	
P063							
Männer	9.811	0	9.738	2	-	-	-
Frauen	10.797	1	9.612	5	0,17 [0,02; 1,46]	0,106	-
P073							
Männer	12.528	1	11.363	1	1,08 [0,02; 68,80]	0,972	0,622
Frauen	8.551	4	9.260	6	0,28 [0,01; 7,95]	0,458	
Insgesamt							
Männer	104.129	3	98.663	16	0,16 [0,04; 0,62]	0,008	0,729
Frauen	88.961	7	87.871	24	0,21 [0,07; 0,66]	0,008	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten. c: Nachweis eines Fingerstick-Blutzuckerwertes von ≤70 mg/dl [≤3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen. d: Schweres hypoglykämische Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, Hypoglykämien nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert	
Schwere hypoglykämische Ereignisse^d							
Alter							
P010							
< 65 Jahre	48.522	0	40.684	3	-	-	-
≥ 65 Jahre	5.875	0	6.853	3	-	-	-
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	43.388	1	41.931	4	0,27 [0,02; 3,21]	0,297	-
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	3.286	0	3.582	0	-	-	-
P063							
< 65 Jahre	23.205	3	27.889	1	6,09 [0,29; 128,41]	0,245	-
≥ 65 Jahre	27.127	0	25.622	8	-	-	-
P063							
< 65 Jahre	10.878	0	12.878	6	-	-	-
≥ 65 Jahre	9.730	0	6.472	1	-	-	-
P073							
< 65 Jahre	13.683	0	15.254	4	-	-	-
≥ 65 Jahre	7.396	0	5.369	4	-	-	-
Insgesamt							
< 65 Jahre	96.288	3	96.705	14	0,20 [0,03; 1,18]	0,075	0,263
≥ 65 Jahre	96.802	1	89.829	20	0,03 [0,00; 0,50]	0,015	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimpirid b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten. c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤70 mg/dl [≤ 3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen. d: Schweres hypoglykämisches Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, Hypoglykämien nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert	
Schwere hypoglykämische Ereignisse^d							
Geschlecht							
P010							
Männer	26.509	0	28.524	6	-	-	-
Frauen	27.888	0	19.013	0	-	-	-
P251							
Männer	20.295	0	17.006	1	-	-	-
Frauen	23.093	1	24.925	3	0,41 [0,03; 5,89]	0,513	-
P251							
Männer	1.412	0	636	0	-	-	-
Frauen	1.874	0	2.946	0	-	-	-
P063							
Männer	33.574	1	31.396	0	-	-	-
Frauen	16.758	2	22.115	9	0,47 [0,04; 5,38]	0,542	-
P063							
Männer	9.811	0	9.738	0	-	-	-
Frauen	10.797	0	9.612	7	-	-	-
P073							
Männer	12.528	0	11.363	4	-	-	-
Frauen	8.551	0	9.260	4	-	-	-
Insgesamt							
Männer	104.129	1	98.663	11	0,04 [0,00; 0,74]	0,030	0,462
Frauen	88.961	3	87.871	23	0,15 [0,02; 0,98]	0,048	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR \geq 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR \geq 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR $<$ 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten. c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von \leq70 mg/dl [\leq 3,9 mmol/l] und \leq50 mg/dl [\leq 2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen. d: Schweres hypoglykämisches Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

4.3.1.3.2.4 Veränderung des Körpergewichts - RCT

Daten nach Geschlecht und Alter für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts wurden aus post hoc durchgeführten Analysen gewonnen. Tabelle 4-33 fasst die Ergebnisse zur Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert für den Vergleich von Sitagliptin und Sulfonylharnstoff nach Alter und Geschlecht zusammen. Die zugehörigen Meta-Analysen werden als Forest Plots dargestellt (Abbildung 26 bis Abbildung 29). Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts zeigen sich weder für das Merkmal Alter noch Geschlecht unterschiedliche Behandlungseffekte.

Tabelle 4-33: Subgruppen, Veränderung des Körpergewichts nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (in Kilogramm)	Sitagliptin			Sulfonylharnstoff ^a			Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]
Alter							
P010							
< 65 Jahre	26	81,3 (16,5)	80,4 (15,5)	20	81,1 (16,4)	83,5 (19,0)	-3,2 [0,7; 5,7]
≥ 65 Jahre	4	81,5 (16,4)	82,7 (16,8)	2	87,5 (18,3)	78,7 (8,1)	7,7 [-43,3; 27,9]
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	191	77,0 (14,6)	76,9 (13,7)	187	75,4 (16,4)	76,0 (15,9)	-0,7 [-1,3; -0,1]
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	14	74,9 (21,6)	75,7 (21,5)	16	76,0 (17,5)	77,9 (17,8)	-1,2 [-2,9; 0,5]
P063							
< 65 Jahre	47	68,3 (15,5)	68,6 (15,5)	57	73,0 (18,7)	74,5 (18,1)	-1,4 [-2,6; -0,2]
≥ 65 Jahre	55	68,6 (15,7)	68,2 (15,0)	51	67,5 (12,0)	68,8 (11,9)	-1,7 [-2,8; -0,5]
P063							
< 65 Jahre	21	70,7 (18,0)	69,3 (15,6)	25	72,6 (15,8)	73,7 (16,3)	-2,6 [-5,1; -0,1]
≥ 65 Jahre	20	69,0 (10,5)	67,2 (10,6)	15	68,4 (12,9)	68,8 (11,9)	-2,2 [-5,1; 0,6]
P073							
< 65 Jahre	28	74,3 (16,6)	74,0 (16,8)	33	68,4 (14,8)	69,1 (13,2)	-0,6 [-2,8; 1,6]
≥ 65 Jahre	17	67,3 (14,4)	67,0 (14,5)	8	62,9 (8,8)	65,4 (11,4)	-2,4 [-6,0; 1,3]
Geschlecht							
P010							
Frauen	16	79,0 (18,1)	79,0 (17,2)	6	77,3 (17,5)	78,3 (16,5)	-0,8 [-2,0; 3,6]
Männer	14	84,0 (13,8)	82,7 (13,5)	16	83,4 (16,0)	84,8 (19,0)	-2,9 [-1,5; 7,3]
P251							
Frauen	100	71,4 (12,4)	71,1 (11,7)	109	71,3 (13,7)	71,9 (13,5)	-1,0 [-1,7; 0,2]
Männer	91	83,2 (14,3)	83,3 (13,0)	78	81,2 (18,1)	81,8 (17,2)	-0,4 [-1,3; 0,5]
P251							
Frauen	9	65,7 (18,6)	67,1 (19,4)	14	73,2 (16,8)	74,8 (16,5)	-0,3 [-2,4; 1,9]
Männer	5	91,5 (16,9)	91,2 (16,8)	2	95,2 (10,1)	99,5 (12,3)	-4,3 [-10,2; 1,6]
P063				0,1667			
Frauen	38	61,4 (13,8)	61,8 (13,4)	44	63,7 (11,6)	65,9 (11,9)	-1,9 [-3,2; -0,5]
Männer	64	72,6 (15,1)	72,3 (14,9)	64	75,0 (17,1)	75,9 (16,7)	-1,3 [-2,4; -0,2]
P063							
Frauen	21	65,3 (13,3)	63,2 (10,5)	21	65,1 (15,3)	66,2 (14,9)	-3,2 [-5,7; -0,6]
Männer	20	74,6 (14,8)	73,6 (14,1)	19	77,6 (11,2)	78,1 (12,2)	-1,9 [-4,5; 0,7]
P073							
Frauen	19	63,5 (11,5)	63,1 (11,8)	18	61,2 (9,3)	63,1 (9,4)	-2,1 [-4,9; 0,7]
Männer	26	77,6 (16,4)	77,4 (16,4)	23	72,1 (15,2)	72,5 (13,7)	-0,2 [-2,6; 2,3]
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated, vor Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie; Anzahl Patienten für die Werte zum Studienbeginn und zum Studienende vorlagen c: adjustierte Werte (Least-Square mean) aus ANCOVA Model. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: Kovarianzanalyse</p>							

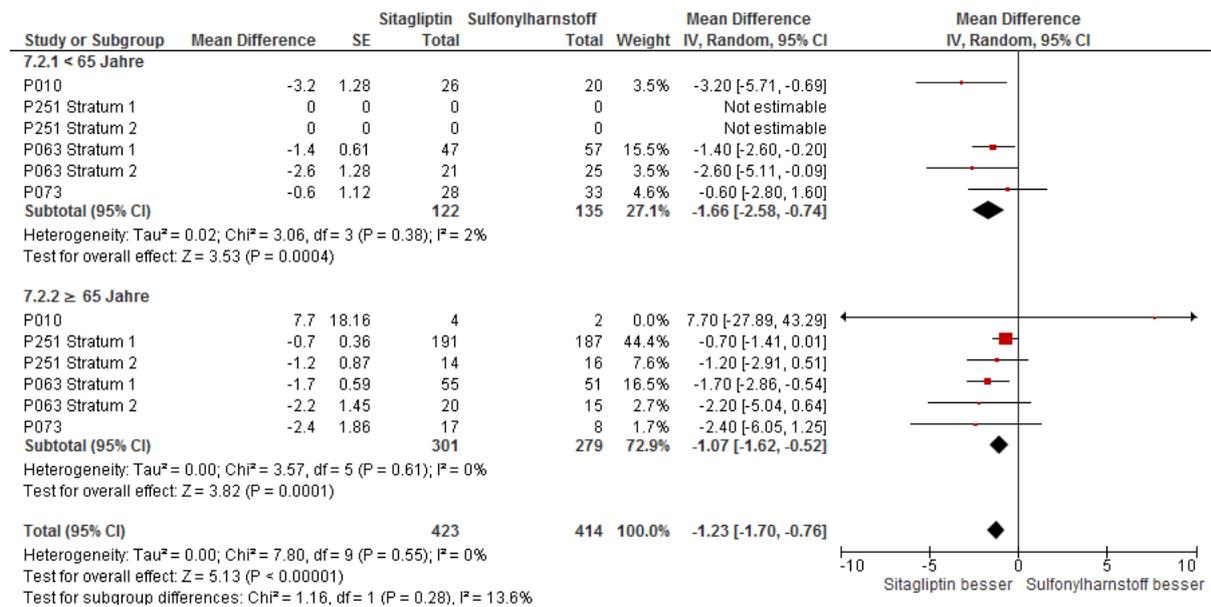


Abbildung 26: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Veränderung des Körpergewichts nach Alter (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

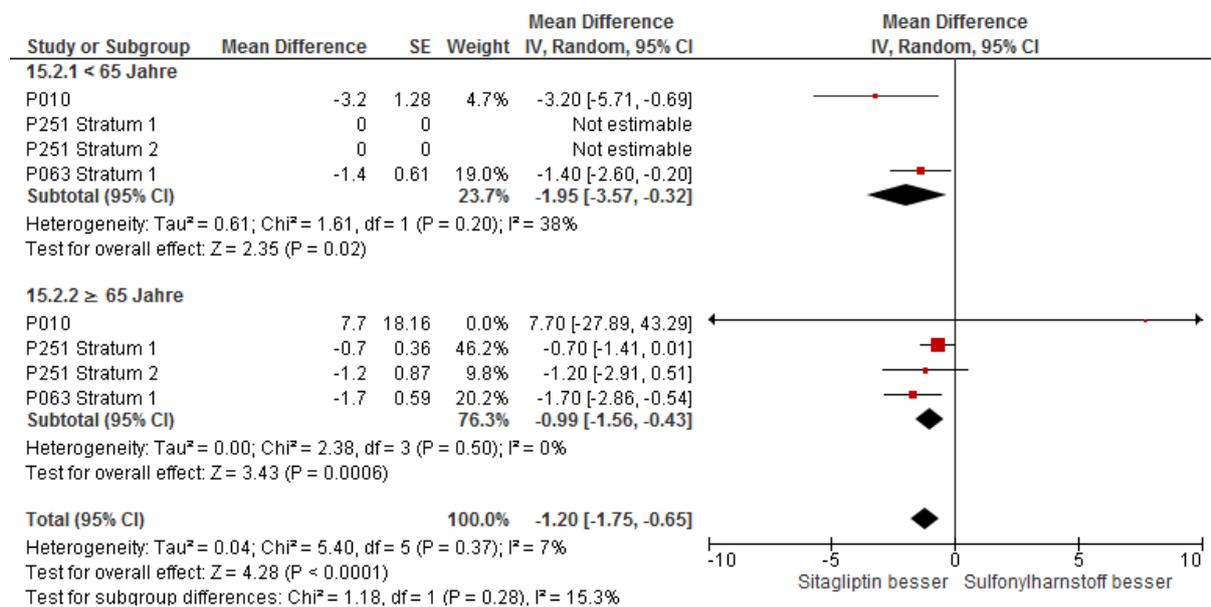


Abbildung 27: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Veränderung des Körpergewichts nach Alter (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

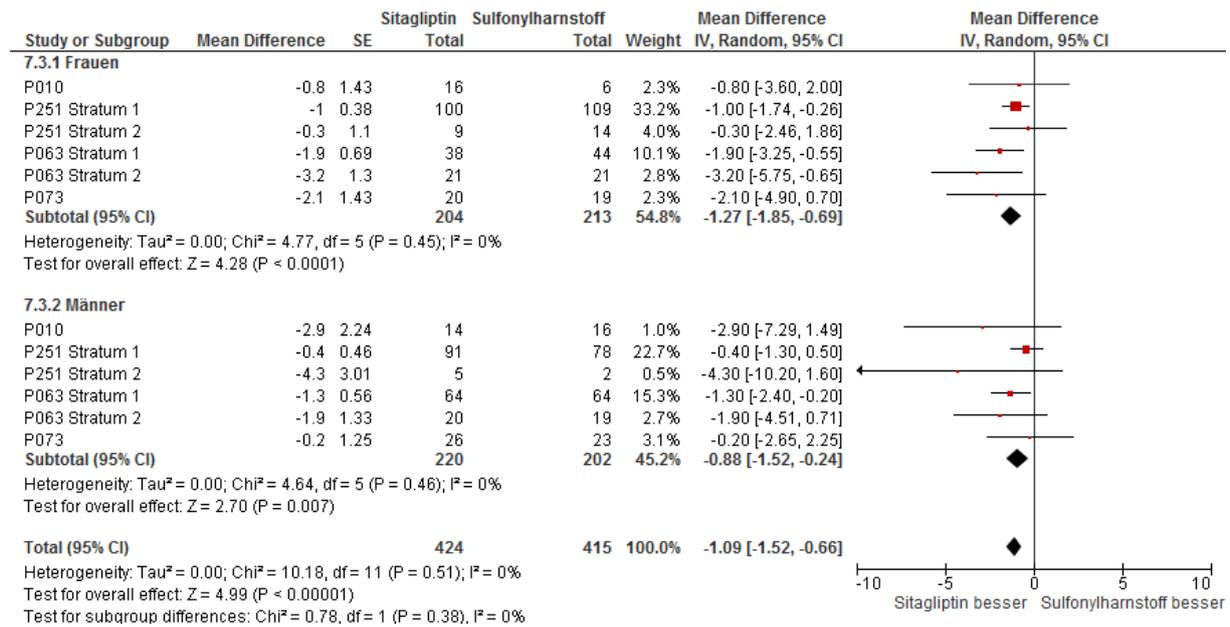


Abbildung 28: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Veränderung des Körpergewichts nach Geschlecht (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

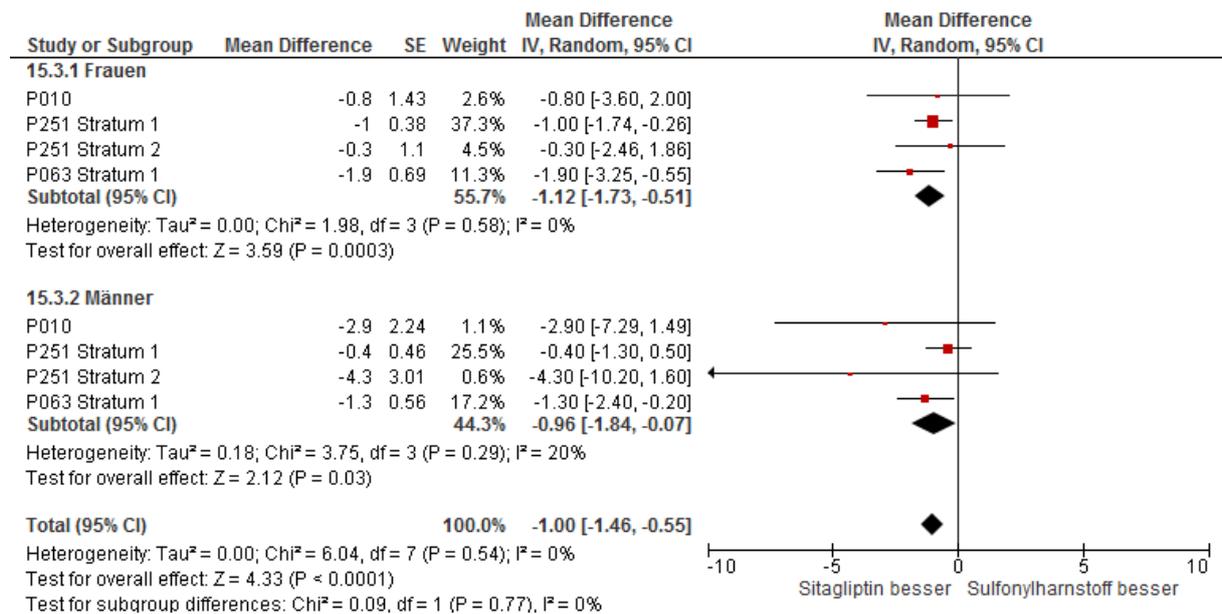


Abbildung 29: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Veränderung des Körpergewichts nach Geschlecht (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse - RCT

Daten nach Geschlecht und Alter für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurden aus post hoc durchgeführten Analysen gewonnen. Eine Ausnahme bildet der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse. Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da anzunehmen ist, dass die für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt bzw. Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse beobachteten Effektmodifikationen auf diesen Endpunkt übertragbar sind.

Tabelle 4-34 fasst die Ergebnisse für den Vergleich von Sitagliptin und Sulfonylharnstoff nach Alter und Geschlecht zusammen. Abbildung 30bis Abbildung 41 zeigen die zugehörigen Meta-Analysen. Für das Merkmal „Geschlecht“ gibt es einen Hinweis auf eine Interaktion bei Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse ($p = 0,088$). Alle anderen Subgruppenanalysen für Alter und Geschlecht ergaben keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Tabelle 4-34: Subgruppen Unerwünschte Ereignisse nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sonstige unerwünschte Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^d		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^d	
	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse						
Alter						
P010						
< 65 Jahre	104	91 (87,5%)	101	81 (80,2%)	1,09 [0,97; 1,23]	0,155
≥ 65 Jahre	18	13 (72,2%)	22	15 (68,2%)	1,06 [0,71; 1,59]	0,781
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	222	111 (50,0%)	220	105 (47,7%)	1,05 [0,87; 1,27]	0,633
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	19	7 (36,8%)	16	10 (62,5%)	0,59 [0,29; 1,19]	0,130
P063						
< 65 Jahre	67	52 (77,6%)	77	55 (71,4%)	1,09 [0,90; 1,32]	0,592
≥ 65 Jahre	82	59 (72,0%)	77	58 (75,3%)	0,77 [0,41; 1,46]	0,630
P063						
< 65 Jahre	34	21 (61,8%)	40	32 (80,0%)	1,06 [0,88; 1,28]	0,083
≥ 65 Jahre	27	16 (59,3%)	18	11 (61,1%)	0,97 [0,60; 1,57]	0,901
P073						
< 65 Jahre	42	36 (85,7%)	47	38 (80,9%)	1,06 [0,88; 1,28]	0,541
≥ 65 Jahre	22	18 (81,8%)	18	16 (88,9%)	0,92 [0,71; 1,19]	0,533
Geschlecht						
P010						
Frauen	57	51 (89,5%)	53	41 (77,4%)	1,16 [0,98; 1,37]	0,086
Männer	65	53 (81,5%)	70	55 (78,6%)	1,04 [0,88; 1,23]	0,667
P251						
Frauen	118	64 (54,2%)	131	60 (45,8%)	1,18 [0,92; 1,52]	0,184
Männer	104	47 (45,2%)	89	45 (50,6%)	0,89 [0,67; 1,20]	0,457
P251						
Frauen	12	5 (41,7%)	14	8 (57,1%)	0,73 [0,32; 1,64]	0,431
Männer	7	2 (28,6%)	2	2 (100,0%)	0,29 [0,09; 0,92]	0,167
P063						
Frauen	50	41 (82,0%)	61	52 (85,2%)	0,96 [0,81; 1,14]	0,644
Männer	99	70 (70,7%)	93	61 (65,6%)	1,08 [0,89; 1,31]	0,050
P063						
Frauen	30	19 (63,3%)	29	20 (69,0%)	0,92 [0,64; 1,32]	0,648
Männer	31	18 (58,1%)	29	23 (79,3%)	0,73 [0,51; 1,04]	0,077
P073						
Frauen	24	18 (75,0%)	28	26 (92,9%)	0,81 [0,63; 1,04]	0,075
Männer	40	36 (90,0%)	37	28 (75,7%)	1,19 [0,96; 1,47]	0,094
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimpepid b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated c: Inklusive "Glycemic Rescue"-Phase d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle. e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test KI : Konfidenzintervall</p>						

(Fortsetzung)

Tabelle 4-34: Subgruppen Unerwünschte Ereignisse nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Sonstige unerwünschte Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a	
	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Studie						
Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse						
Alter						
P010						
< 65 Jahre	104	9 (8,7%)	101	15 (14,9%)	0,58 [0,27; 1,27]	0,168
≥ 65 Jahre	18	3 (16,7%)	22	4 (18,2%)	0,92 [0,23; 3,58]	1,000
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	222	6 (2,7%)	220	6 (2,7%)	0,99 [0,32; 3,03]	0,987
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	19	1 (5,3%)	16	0 (0,0%)	6,31 [0,12; 322,63]	1,000
P063						
< 65 Jahre	67	13 (19,4%)	77	8 (10,4%)	1,87 [0,82; 4,23]	0,126
≥ 65 Jahre	82	14 (17,1%)	77	17 (22,1%)	0,77 [0,41; 1,46]	0,426
P063						
< 65 Jahre	34	8 (23,5%)	40	10 (25,0%)	0,94 [0,42; 2,11]	0,883
≥ 65 Jahre	27	4 (14,8%)	18	3 (16,7%)	0,89 [0,23; 3,51]	1,000
P073						
< 65 Jahre	42	17 (40,5%)	47	19 (40,4%)	1,00 [0,60; 1,66]	0,996
≥ 65 Jahre	22	6 (27,3%)	18	7 (38,9%)	0,70 [0,29; 1,72]	0,435
Geschlecht						
P010						
Frauen	57	2 (3,5%)	53	8 (15,1%)	0,23 [0,05; 1,05]	0,047
Männer	65	10 (15,4%)	70	11 (15,7%)	0,98 [0,45; 2,15]	0,958
P251						
Frauen	118	1 (0,8%)	131	3 (2,3%)	0,40 [0,06; 2,90]	0,624
Männer	104	5 (4,8%)	89	3 (3,4%)	1,43 [0,35; 5,80]	0,728
P251						
Frauen	12	1 (8,3%)	14	0 (0,0%)	8,73 [0,17; 445,08]	0,462
Männer	7	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)	-	-
P063						
Frauen	50	12 (24,0%)	61	9 (14,8%)	1,63 [0,75; 3,55]	0,216
Männer	99	15 (15,2%)	93	16 (17,2%)	0,88 [0,46; 1,68]	0,699
P063						
Frauen	30	1 (3,3%)	29	7 (24,1%)	0,14 [0,02; 1,05]	0,026
Männer	31	11 (35,5%)	29	6 (20,7%)	1,72 [0,73; 4,04]	0,204
P073						
Frauen	24	6 (25,0%)	28	14 (50,0%)	0,50 [0,23; 1,10]	0,065
Männer	40	17 (42,5%)	37	12 (32,4%)	1,43 [0,77; 2,64]	0,244
Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.						
a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimepirid						
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated						
c: Inklusive "Glycemic Rescue"-Phase						
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.						
e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test						
KI : Konfidenzintervall						

(Fortsetzung)

Tabelle 4-34: Subgruppen Unerwünschte Ereignisse nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Sonstige unerwünschte Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a	
	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	N ^b	Patienten mit Ereignissen n (%) ^c	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis						
Alter						
P010						
< 65 Jahre	104	5 (4,8%)	101	11 (10,9%)	0,44 [0,16; 1,23]	0,105
≥ 65 Jahre	18	0 (0,0%)	22	2 (9,1%)	0,15 [0,01; 2,60]	0,492
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	222	3 (1,4%)	220	4 (1,8%)	0,74 [0,17; 3,28]	0,723
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-
P063						
< 65 Jahre	67	4 (6,0%)	77	1 (1,3%)	4,60 [0,53; 40,13]	0,184
≥ 65 Jahre	82	5 (6,1%)	77	10 (13,0%)	0,47 [0,17; 1,31]	0,137
P063						
< 65 Jahre	34	5 (14,7%)	40	5 (12,5%)	1,18 [0,37; 3,72]	0,782
≥ 65 Jahre	27	2 (7,4%)	18	2 (11,1%)	0,67 [0,10; 4,31]	1,000
P073						
< 65 Jahre	42	4 (9,5%)	47	6 (12,8%)	0,75 [0,23; 2,46]	0,142
≥ 65 Jahre	22	3 (13,6%)	18	3 (16,7%)	0,82 [0,19; 3,57]	1,000
Geschlecht						
P010						
Frauen	57	2 (3,5%)	53	9 (17,0%)	0,21 [0,05; 0,91]	0,025
Männer	65	3 (4,6%)	70	4 (5,7%)	0,81 [0,19; 3,47]	1,000
P251						
Frauen	118	1 (0,8%)	131	2 (1,5%)	0,57 [0,06; 5,51]	1,000
Männer	104	1 (1,0%)	89	0 (0,0%)	6,40 [0,13; 326,23]	1,000
P251						
Frauen	12	0 (0,0%)	14	0 (0,0%)	-	-
Männer	7	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)	-	-
P063						
Frauen	50	3 (6,0%)	61	4 (6,6%)	0,92 [0,21; 3,90]	1,000
Männer	99	6 (6,1%)	93	7 (7,5%)	0,81 [0,28; 2,31]	0,686
P063						
Frauen	30	1 (3,3%)	29	4 (13,8%)	0,24 [0,03; 2,04]	0,195
Männer	31	6 (19,4%)	29	3 (10,3%)	1,87 [0,51; 6,80]	0,474
P073						
Frauen	24	0 (0,0%)	28	3 (10,7%)	0,14 [0,01; 1,47]	0,240
Männer	40	7 (17,5%)	37	6 (16,2%)	1,08 [0,40; 2,92]	0,881
Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.						
a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid						
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated						
c: Inklusive "Glycemic Rescue"-Phase						
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.						
e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test						
KI : Konfidenzintervall						

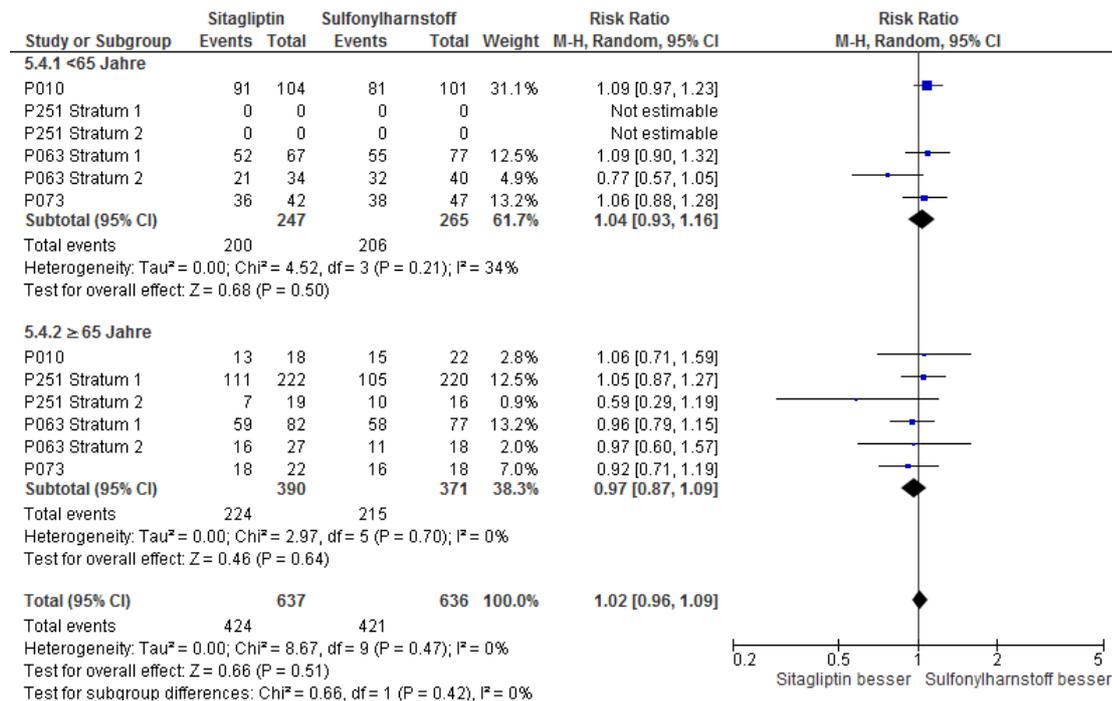


Abbildung 30: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

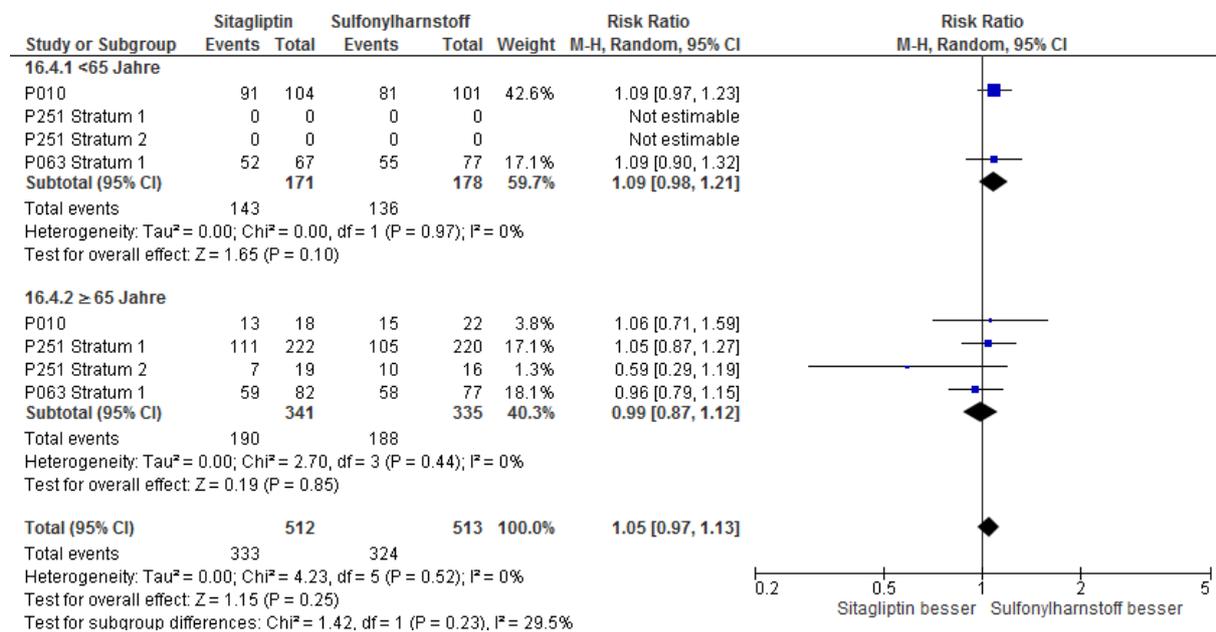


Abbildung 31: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

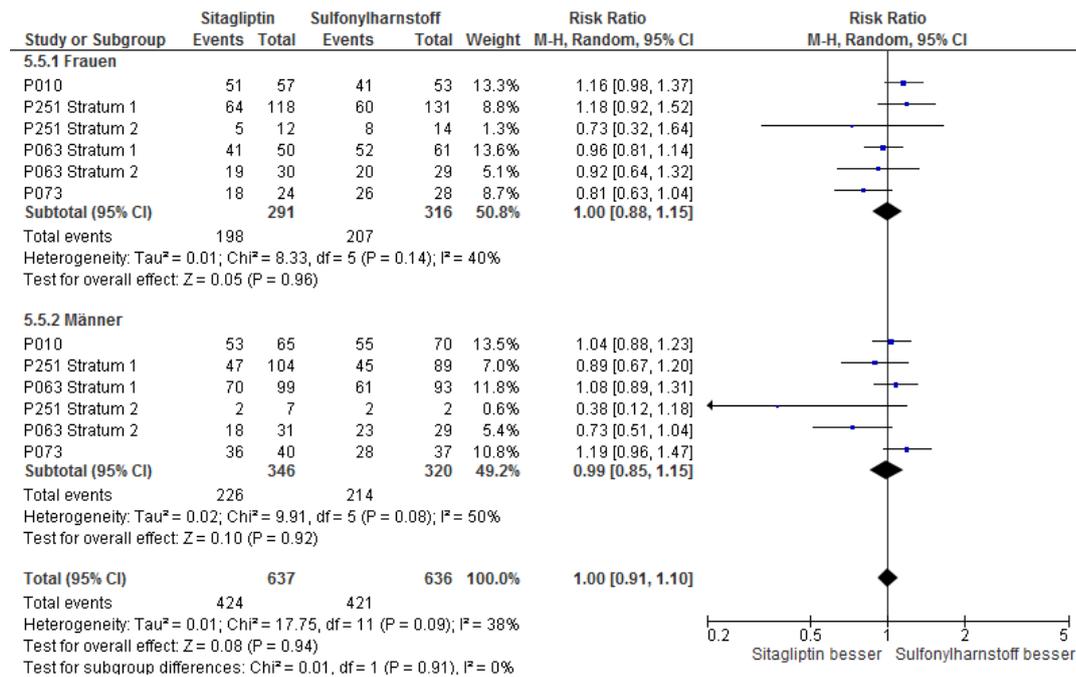


Abbildung 32: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

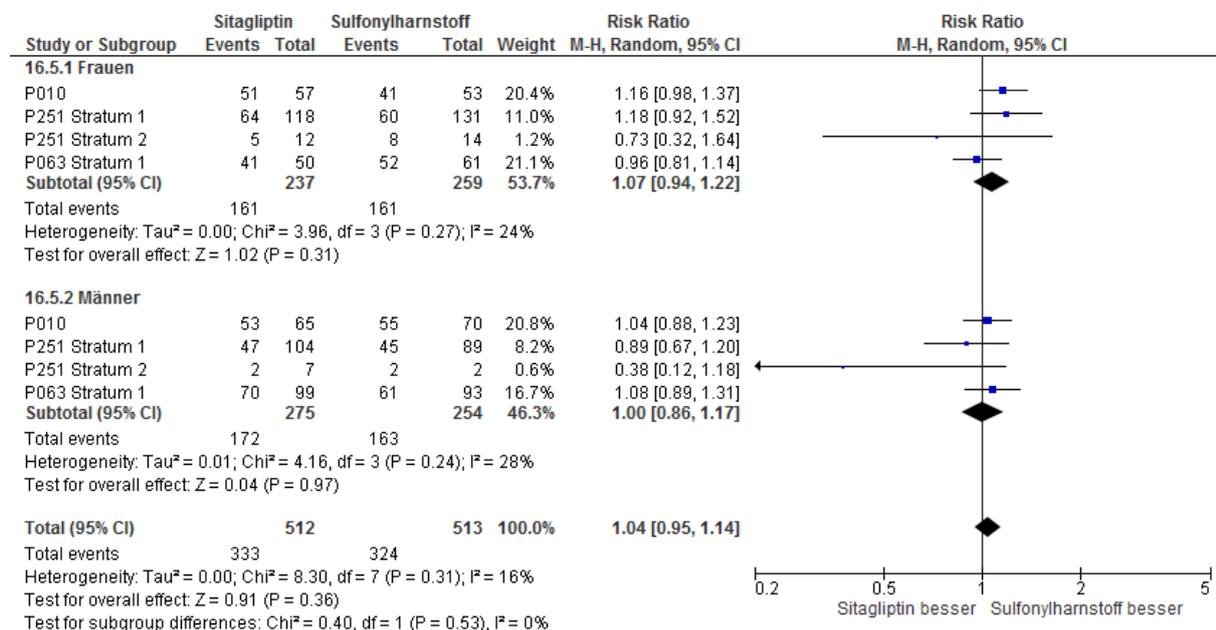


Abbildung 33: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell) ; Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

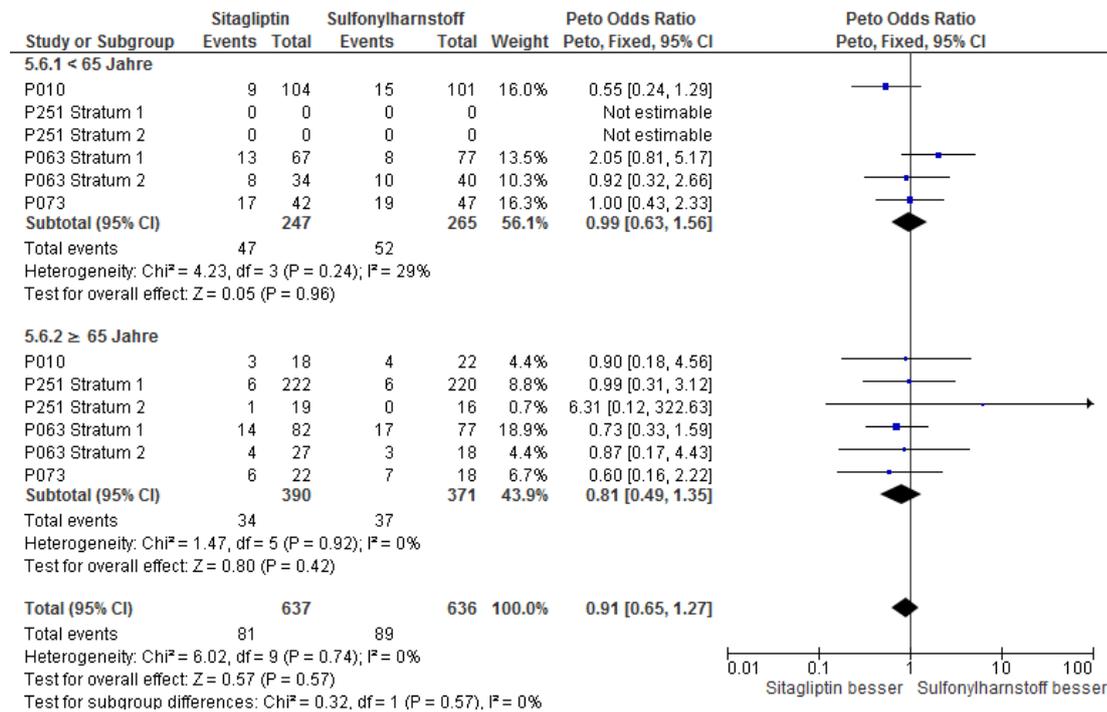


Abbildung 34: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

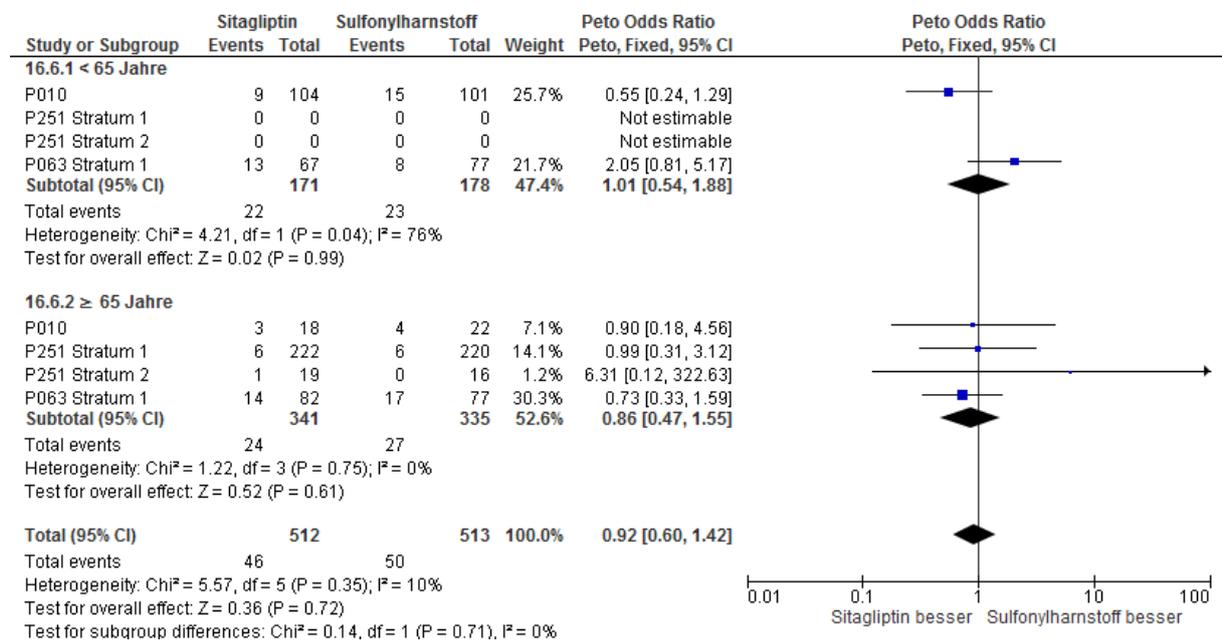


Abbildung 35: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

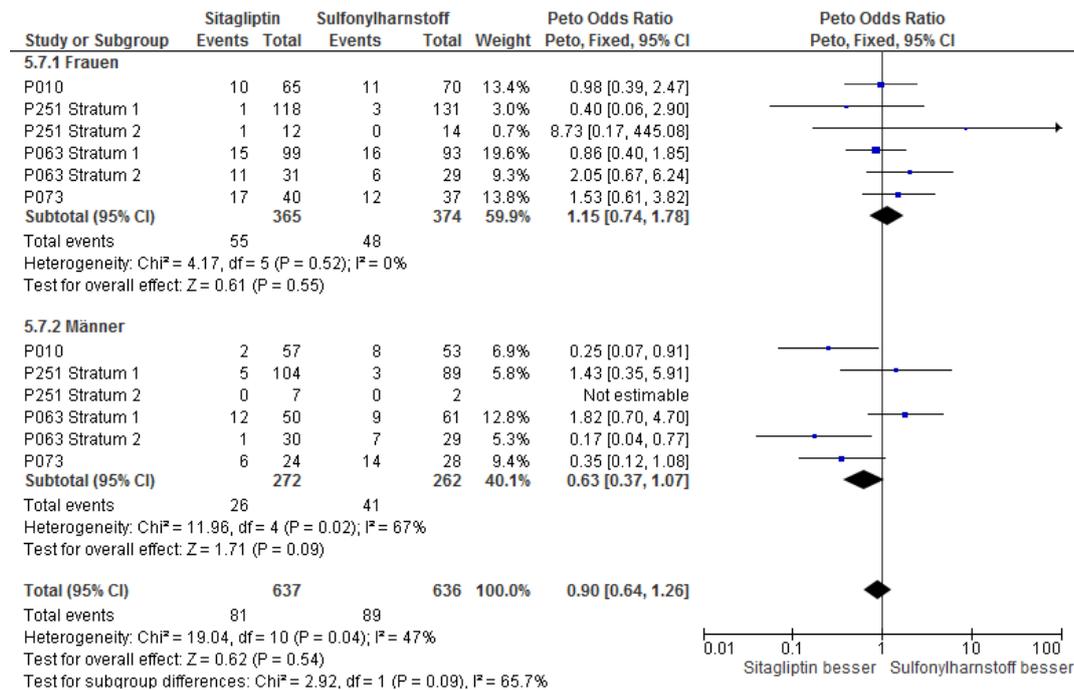


Abbildung 36: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

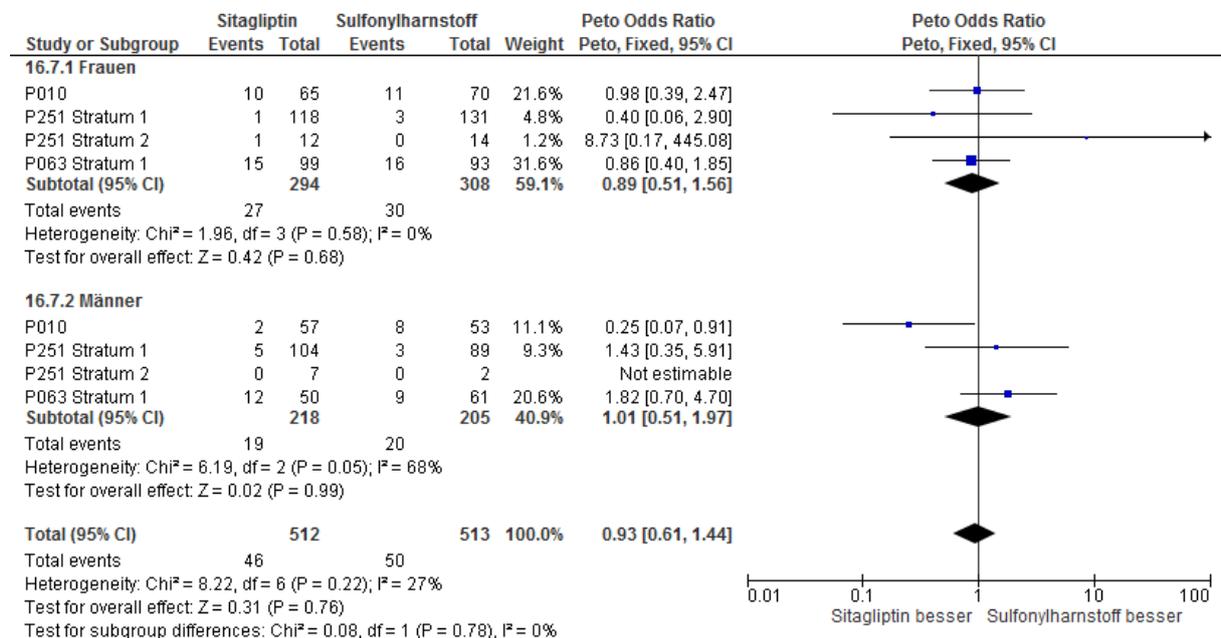


Abbildung 37: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

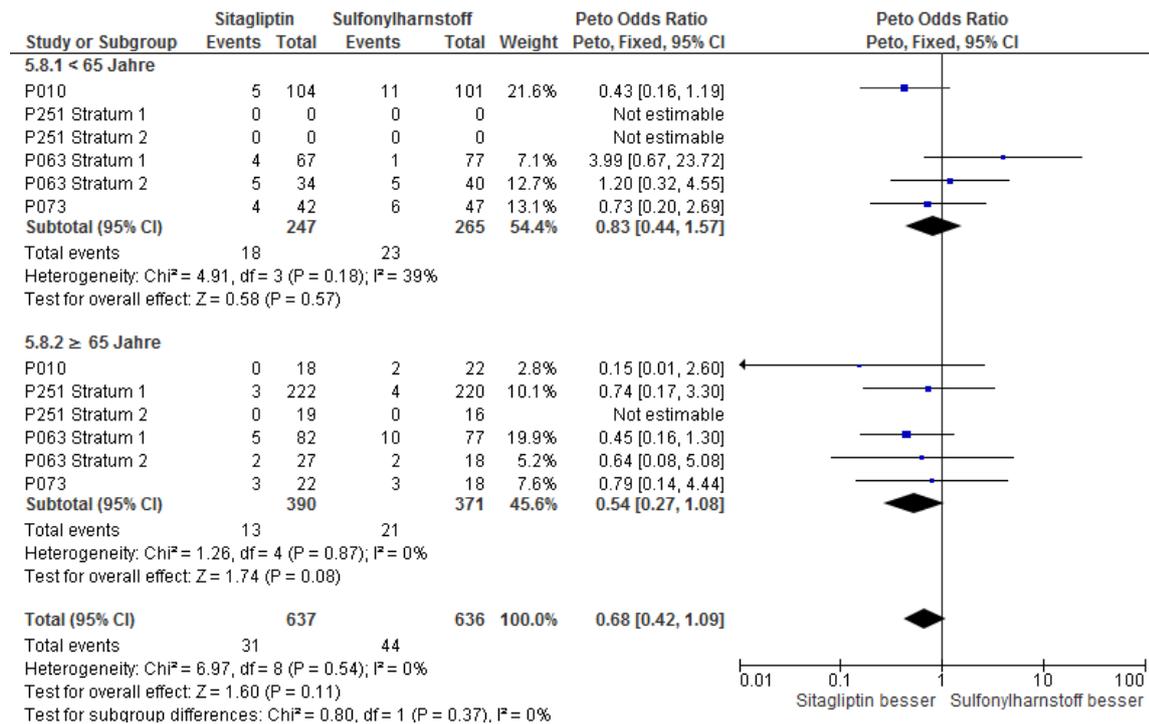


Abbildung 38: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

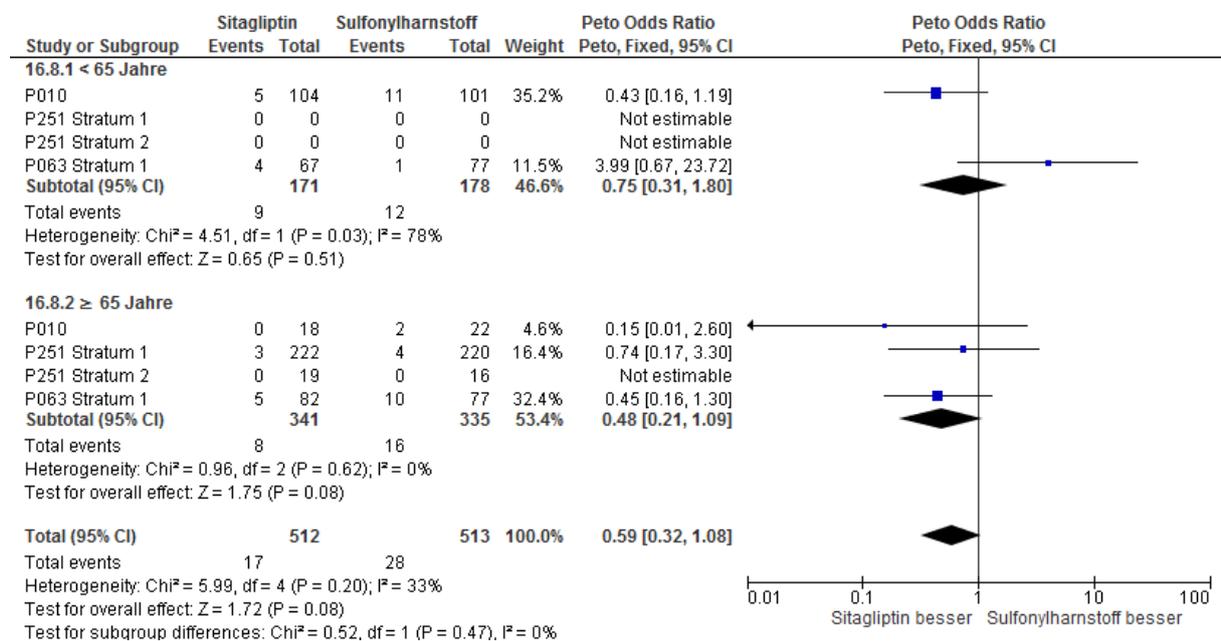


Abbildung 39: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

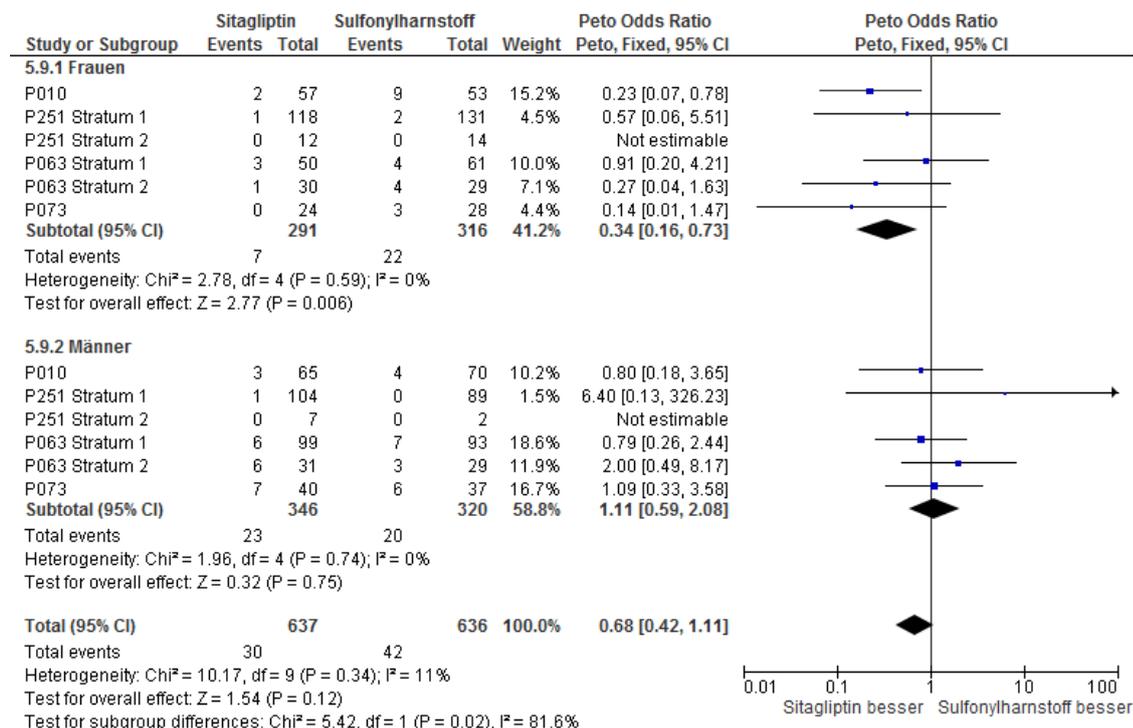


Abbildung 40: Meta-Analyse der Studien P010, P251, P063 und P073 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

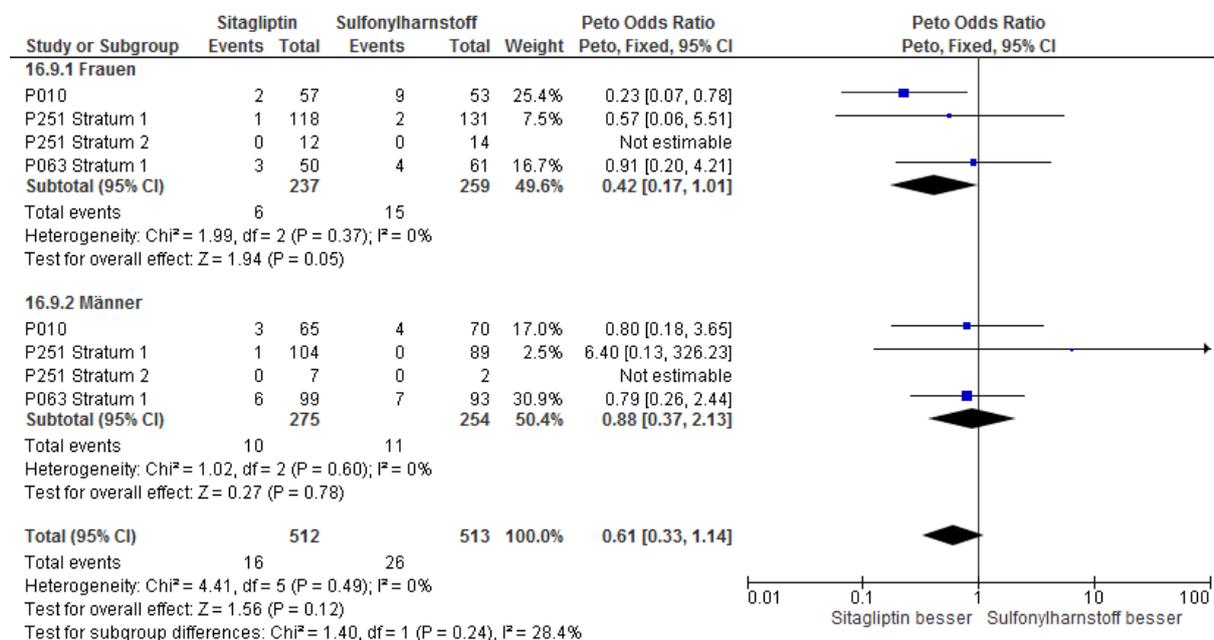


Abbildung 41: Meta-Analyse der Studien P010, P251 und P063 Stratum 1 für Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell); Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

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.

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von drei aktiv-kontrollierten, doppelblinden Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) sowie einer aktiv-kontrollierten, doppelblinden Nachzulassungsstudie P251. Insgesamt wurden 1.273 erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker über bis zu 106 Wochen beobachtet.

Es wurden Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion untersucht: Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100 mg/Tag) wurden in der Studie P010 sowie im stratifiziert randomisierten Stratum 1 der Studie P251 untersucht. Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50 mg/Tag) wurden das stratifiziert randomisierte Stratum 2 der Studie P251 sowie das stratifiziert randomisierte Stratum 1 der Studie P063 herangezogen. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 25 mg/Tag) wurden im stratifiziert randomisierten Stratum 2 der Studie P063 und in der Studie P073 untersucht. In den drei Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid untersucht. In der Studie P251 wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid untersucht.

Die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden vergleichend pro Studie, pro Nierenfunktionsstatus (keine bzw. leichte, mäßige und schwere Nierenfunktionsstörung), übergreifend für Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie übergreifend für alle Patienten beschrieben (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Übersicht der Ergebnisse des direkten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Monotherapie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^b	
	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert
Mortalität										
Gesamt mortalität	P010	122	0 (0,0%)	123	2 (1,6%)	0,14 [0,01; 2,18]	0,158			
	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)			0,14 [0,03; 0,60]	0,009	
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)					0,49 [0,23; 1,03]
	P063 Stratum 1	149	0 (0,0%)	154	5 (3,2%)	0,14 [0,02; 0,80]	0,027			
	P063 Stratum 2	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)			0,75 [0,32; 1,76]	0,503	
P073	64	6 (9,4%)	65	10 (15,4%)	0,75 [0,32; 1,76]	0,503				
Morbidität										
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P010	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,13 [0,01; 1,30]	0,083			
	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)			0,52 [0,14; 1,94]	0,332	
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)					0,69 [0,29; 1,60]
	P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)	1,03 [0,21; 5,19]	0,967			
	P063 Stratum 2	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)			0,83 [0,27; 2,54]	0,748	
P073	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)	0,83 [0,27; 2,54]	0,748				
Veränderung des Körpergewichts										
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P010	30	-0,6 (3,1)	22	1,3 (6,1)	-0,79 [-1,47; -0,11]	0,023			
	P251 Stratum 1	191	-0,2 (3,2)	187	0,6 (2,9)			-1,08 [-1,61; -0,56]	<0,001	
	P251 Stratum 2	14	0,8 (2,2)	16	1,9 (2,2)					-1,29 [-1,85; -0,73]
	P063 Stratum 1	102	0,0 (3,0)	108	1,4 (3,3)	-1,51 [-2,33; -0,68]	<0,001			
	P063 Stratum 2	41	-1,6 (5,1)	40	0,8 (3,3)			-1,85 [-3,30; -0,39]	0,013	
P073	45	-0,3 (4,1)	41	1,1 (4,5)	-1,85 [-3,30; -0,39]	0,013				
Sonstige unerwünschte Ereignisse										
Unerwünschte Ereignisse gesamt	P010	122	104 (85,2%)	123	96 (78,0%)	1,08 [0,98; 1,19]	0,138			
	P251 Stratum 1	222	111 (50,0%)	220	105 (47,7%)			1,05 [0,96; 1,14]	0,325	
	P251 Stratum 2	19	7 (36,8%)	16	10 (62,5%)					1,01 [0,93; 1,10]
	P063 Stratum 1	149	111 (74,5%)	154	113 (73,4%)	0,86 [0,53; 1,42]	0,561			
	P063 Stratum 2	61	37 (60,7%)	58	43 (74,1%)			0,93 [0,75; 1,16]	0,529	
P073	64	54 (84,4%)	65	54 (83,1%)	0,93 [0,75; 1,16]	0,529				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P010	122	12 (9,8%)	123	19 (15,4%)	0,70 [0,37; 1,31]	0,267			
	P251 Stratum 1	222	6 (2,7%)	220	6 (2,7%)			0,93 [0,60; 1,42]	0,729	
	P251 Stratum 2	19	1 (5,3%)	16	0 (0,0%)					0,90 [0,64; 1,26]
	P063 Stratum 1	149	27 (18,1%)	154	25 (16,2%)	1,19 [0,66; 2,14]	0,570			
	P063 Stratum 2	61	12 (19,7%)	58	13 (22,4%)			0,85 [0,49; 1,47]	0,550	
P073	64	23 (35,9%)	65	26 (40,0%)	0,85 [0,49; 1,47]	0,550				
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	P010	122	5 (4,1%)	123	13 (10,6%)	0,47 [0,21; 1,05]	0,065			
	P251 Stratum 1	222	3 (1,4%)	220	4 (1,8%)			0,61 [0,33; 1,11]	0,103	
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)					0,69 [0,43; 1,10]
	P063 Stratum 1	149	9 (6,0%)	154	11 (7,1%)	0,84 [0,34; 2,07]	0,700			
	P063 Stratum 2	61	7 (11,5%)	58	7 (12,1%)			0,85 [0,40; 1,81]	0,665	
P073	64	7 (10,9%)	65	9 (13,8%)	0,85 [0,40; 1,81]	0,665				

(Fortsetzung)

Tabelle 4-35: Übersicht der Ergebnisse des direkten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Fortsetzung)

Monotherapie		Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a	
Tage mit Ereignissen unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf											
		Tage insgesamt	Tage mit Ereignis	Tage insgesamt	Tage mit Ereignis	Harzard Ratio [95%-KI]	p-Wert	Harzard Ratio [95%-KI]	p-Wert	Harzard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Symptomatische Hypoglykämien											
	P010	54397	1	47537	79						
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P251 Stratum 1	43388	1	41931	17	0,02 [0,01; 0,09]	<0,001	0,07 [0,03; 0,17]	<0,001	0,08 [0,04; 0,15]	<0,001
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	11	0,20 [0,07; 0,57]	0,003				
	P063 Stratum 1	50332	17	53511	55						
	P063 Stratum 2	20608	3	19350	20	0,22 [0,06; 0,75]	0,015				
	P073	21079	7	20623	16						
	P010	54397	0	47537	9	-	-	0,15 [0,05; 0,47]	0,001		
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P251 Stratum 1	43388	0	41931	1	-	-				
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	0,27 [0,08; 0,88]	0,030			0,19 [0,08; 0,45]	<0,001
	P063 Stratum 1	50332	4	53511	16						
	P063 Stratum 2	20608	1	19350	7	0,26 [0,05; 1,29]	0,099	0,26 [0,05; 1,29]	0,099		
	P073	21079	5	20623	7						
Schwere hypoglykämische Ereignisse ^d	P010	54397	0	47537	6	0,08 [0,01; 0,95]	0,045	0,29 [0,07; 1,31]	0,108	0,09 [0,02; 0,44]	0,003
	P251 Stratum 1	43388	1	41931	4						
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	0,94 [0,11; 8,16]	0,958				
	P063 Stratum 1	50332	3	53511	9						
	P063 Stratum 2	20608	0	19350	7						
	P073	21079	0	20623	8						
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse ^e	P010	54397	0	47537	0	-	-	1,10 [0,22; 5,56]	0,906	0,29 [0,05; 1,66]	0,165
	P251 Stratum 1	43388	0	41931	0						
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	1,26 [0,27; 6,88]	0,712				
	P063 Stratum 1	50332	3	53511	3						
	P063 Stratum 2	20608	0	19350	3						
	P073	21079	0	20623	5						
Patienten mit Ereignissen											
		Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl											
	P010	122	1 (0,8%)	123	26 (21,1%)	0,14 [0,07; 0,29]	<0,001	0,22 [0,14; 0,36]	<0,001	0,25 [0,17; 0,38]	<0,001
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P251 Stratum 1	222	1 (0,5%)	220	8 (3,6%)						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	3 (18,8%)	0,35 [0,17; 0,70]	0,003				
	P063 Stratum 1	149	9 (6,0%)	154	23 (14,9%)						
	P063 Stratum 2	61	3 (4,9%)	58	11 (19,0%)	0,37 [0,16; 0,84]	0,020				
	P073	64	4 (6,3%)	65	7 (10,8%)						
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl											
	P010	122	0 (0,0%)	123	7 (5,7%)	0,13 [0,03; 0,53]	0,004	0,25 [0,11; 0,55]	<0,001	0,27 [0,14; 0,52]	<0,001
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	1 (0,5%)						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	0,34 [0,13; 0,90]	0,030				
	P063 Stratum 1	149	4 (2,7%)	154	13 (8,4%)						
	P063 Stratum 2	61	1 (1,6%)	58	6 (10,3%)	0,32 [0,10; 0,96]	0,040				
	P073	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)						
Schwere hypoglykämische Ereignisse^d	P010	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,24 [0,05; 1,05]	0,060	0,47 [0,16; 1,39]	0,173	0,29 [0,12; 0,68]	0,004
	P251 Stratum 1	222	1 (0,5%)	220	3 (1,4%)						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	1,03 [0,21; 5,19]	0,967				
	P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)						
	P063 Stratum 2	61	0 (0,0%)	58	3 (5,2%)	0,13 [0,03; 0,52]	0,004				
	P073	64	0 (0,0%)	65	5 (7,7%)						
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse^e	P010	122	0 (0,0%)	123	0 (0,0%)	-	-	1,03 [0,21; 5,19]	0,967	0,37 [0,12; 1,15]	0,080
	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	1,03 [0,21; 5,19]	0,967				
	P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)						
	P063 Stratum 2	61	0 (0,0%)	58	2 (3,4%)	0,13 [0,03; 0,65]	0,010				
	P073	64	0 (0,0%)	65	4 (6,2%)						

a: Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

b: Nierenstatusübergreifende Auswertung

c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1% in mindestens einer Zelle.

d: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

e: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

Studiendauer: P010: 106 Wochen; P251: 30 Wochen; P063: 54 Wochen; P073: 54 Wochen

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignissen; kg: Kilogramm; eGFR = Glomeruläre Filtrationsrate

Gesamtmortalität

Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus ist über bis zu zwei Jahre bezüglich inzidenter Todesfälle ein numerischer Vorteil von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen sichtbar. Bei Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt (0 vs. 7 Ereignisse; Peto-Odds Ratio = 0,14; 95 %-KI: [0,03; 0,60]; $p = 0,009$) zugunsten von Sitagliptin. Die metaanalytische Zusammenfassung aller Einzelstudienresultate bestätigt den Trend einer geringeren Gesamtmortalität unter Sitagliptin (10 vs. 20 Ereignisse; Peto-Odds Ratio = 0,49; 95 %-KI: [0,23; 1,03]; $p = 0,058$).

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

In der zweijährigen Studie P010 bei Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung treten numerisch weniger Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf. Dieser Unterschied ist bei den kürzeren Studien P251, P063 und P073 nicht erkennbar. Die Meta-Analysen der Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie aller Einzelstudien ergeben für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

Hypoglykämien

Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus treten unter Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff deutlich weniger bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl) auf; bei schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

Die Meta-Analysen der Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie aller Einzelstudien für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl) zeigen statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Sitagliptin sowohl im Anteil an Patienten mit Ereignissen ($p < 0,001$) als auch in den Tagen mit Ereignissen ($p < 0,001$). Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigt die Meta-Analyse über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin beim Anteil an Patienten mit Ereignissen ($p = 0,004$). Bei den Schwerwiegenden Hypoglykämien konnte anhand der Meta-Analysen kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin gezeigt werden.

Veränderung des Körpergewichts

In den adipösen bzw. präadipösen Studienpopulationen P010 (BMI = 31 kg/m^2), P251 (BMI = 30 kg/m^2), P063 (BMI = 27 kg/m^2) und P073 (BMI = 27 kg/m^2) zeigte sich eine geringere Körpergewichtszunahme unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff. Bei Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (Mittelwertdifferenz in Kilogramm -1,08; 95 %-KI [-1,61; 0,56]; $p < 0,001$) zugunsten von Sitagliptin. Die metaanalytische Zusammenfassung aller Einzelstudienresultate bestätigt dieses Ergebnis (Mittelwertdifferenz in Kilogramm -1,29; 95 %-KI [-1,85; -0,73]; $p < 0,001$).

Unerwünschte Ereignisse

In keiner der Studien fanden sich statistisch signifikante bzw. klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis oder Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse. Die Meta-Analysen der Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie aller Einzelstudien bestätigen dieses Ergebnis.

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

Nicht zutreffend

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 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-37: 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>
Nicht zutreffend					

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 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-39: 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
Nicht zutreffend						

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 4-40: 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)
Nicht zutreffend	

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 4.3.1.3.1.1.

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 4-41: 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		
Nicht zutreffend						

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 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-43: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

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 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4.3.1.3.1.1.***

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.

Bewertet wurden drei randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) sowie eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Nachzulassungsstudie (P251). Insgesamt wurden 1.273 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker über 106 Wochen (P010), 54 Wochen (P063 und P073) bzw. 30 Wochen (P251) in diesen Studien beobachtet. Es wurden Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Nierenfunktionsstörung und demzufolge unterschiedlichen Dosierungen des Wirkstoffs Sitagliptin eingeschlossen: Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100 mg/Tag) wurden in der Studie P010 sowie im stratifiziert randomisierten Stratum 1 der Studie P251 untersucht. Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50 mg/Tag) wurden das stratifiziert randomisierte Stratum 2 der Studie P251 sowie das stratifiziert randomisierte Stratum 1 der Studie P063 herangezogen. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung inklusive Dialysepflicht (Sitagliptin 25 mg/Tag) wurden im stratifiziert randomisierten Stratum 2 der Studie P063 und in der Studie P073 betrachtet. In allen drei Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid untersucht. In der Studie P251 wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid untersucht. Alle vier Studien entsprechen der Evidenzstufe 1b.

Die Ergebnissicherheit der patientenrelevanten Endpunkte wurde für alle Studien mit Ausnahme der Veränderung des Körpergewichts in Studie P010 als hoch eingestuft. Die Einzelstudienergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse konnten in Meta-Analysen zusammengefasst werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für die erneute Nutzenbewertung wurden Änderungen zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit vorgenommen und Informationen aus der MSD Stellungnahme, der IQWiG Nutzenbewertung und des G-BA Beschlusses berücksichtigt. Im Vergleich zur Ersteinreichung bleibt unsere Gesamtaussage zur Feststellung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens basierend auf den Studien P010, P063, P073 und P251 unverändert, da keine weitere bewertungsrelevante Evidenz identifiziert wurde.

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen wie folgt feststellen (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-45: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Ereignisanteil (Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamt mortalität	kein Zusatznutzen		
Morbidität			
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	kein Zusatznutzen		
Hypoglykämien, Patienten mit Ereignissen			
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Peto Odds Ratio 0,25 [0,17; 0,38]; p < 0,001 2,8% vs. 12,3% Ereignisse Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Peto Odds Ratio 0,22 [0,14; 0,36]; p < 0,001 2,1% vs. 11,7%	<p>0,01 0,1 1 10 100 Sitagliptin besser Sulfonylharnstoff besser</p>	beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen") beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen") beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Peto Odds Ratio 0,25 [0,14; 0,52]; p < 0,001 1,1% vs. 4,9% Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Peto Odds Ratio 0,25 [0,11; 0,55]; p < 0,001 0,8% vs. 4,1%		
Schwere hypoglykämische Ereignisse ^a	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Peto Odds Ratio 0,29 [0,12; 0,68]; p = 0,004 0,6% vs. 2,7% Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Peto Odds Ratio 0,47 [0,16; 1,39]; p = 0,173 0,8% vs. 1,8%		
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse ^b	kein Zusatznutzen		
Veränderung des Körpergewichts			
Veränderung zum Ausgangswert in kg	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Mittelwertdifferenz -1,29 [-1,85; -0,73]; p < 0,001 Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Mittelwertdifferenz -1,08 [-1,61; -0,56]; p < 0,001	gering ("relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")	Beleg
Sonstige unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis			
a: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. b: Hypoglykämien, die medizinische Hilfe erfordern und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. KI: Konfidenzintervall.			

Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (8).

- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl zeigt sowohl die Meta-Analyse über alle Studien hinweg wie auch die Meta-Analyse eingeschränkt auf Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin ($p < 0,001$).
- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl zeigt sowohl die Meta-Analyse über alle Studien hinweg wie auch die Meta-Analyse eingeschränkt auf Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin ($p < 0,001$).
- Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigt die Meta-Analyse über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin ($p = 0,004$).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist generell als niedrig zu bewerten.
- Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Drei der vier Studien waren Bestandteil des Zulassungsdossiers und wurden bei Typ-2-Diabetikern ohne eine formale Testung auf Metformin-Unverträglichkeit durchgeführt; die Zulassung durch die EMA war möglich, da die vorgelegten Ergebnisse zu Sitagliptin als übertragbar auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit angesehen wurden.
- Es liegen vier Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; die Konfidenzintervalle liegen vollständig unter 0,80, so dass das Ausmaß als beträchtlich anzusehen ist.
- Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus ergibt sich ein homogenes Bild des Therapieeffekts von Sitagliptin: das Risiko, eine symptomatische Hypoglykämie zu erfahren, ist statistisch signifikant reduziert.
- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl sowie die Vermeidung Schwerer Hypoglykämien eine "*bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen*".

Somit ergibt sich für den Endpunkt Hypoglykämien ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ-2-Diabetes ist übergewichtig, sodass jede arzneimittelbedingte Gewichtszunahme zu vermeiden ist (33). In den adipösen bzw. präadipösen Studienpopulationen P010 (BMI = 31 kg/m²), P251 (BMI = 30 kg/m²), P063 (BMI = 27 kg/m²) und P073 (BMI = 27 kg/m²) sind konsistente Therapieeffekte zu beobachten: Patienten unter Sitagliptin nehmen statistisch signifikant weniger Körpergewicht zu.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus ergibt sich ein homogenes Bild des Therapieeffekts von Sitagliptin: für Patienten unter Sitagliptin ist das Risiko, eine Gewichtszunahme zu erfahren, statistisch signifikant reduziert.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ vor.

Daher ergibt sich für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts ein **Beleg auf einen geringen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

GESAMTFOLGERUNG

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, mitunter letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff alleine wurden nie ausgeräumt.

Für Sitagliptin im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen wird belegt:

- Ein äußerst geringes Risiko von Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien, sowie
- keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in präadipösen bis adipösen Populationen.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin den Anforderungen an eine wirksame und nebenwirkungsarme Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus nach deutschen Behandlungsleitlinien.

Zusammenfassend ergibt sich für die Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zur Monotherapie mit Sulfonylharnstoff ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

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 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Sitagliptin als Monotherapie bei Patienten unabhängig vom Schweregrad einer chronischen Nierenfunktionsstörung	beträchtlich

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.

Nicht zutreffend

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).

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P010: MRL Clinical Study Report, Multicenter Study: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Dose-Range Finding Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (Protocol 010). 2004.
- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P010-10: MRL Clinical Study Report, Multicenter Study: A 40-Week Extension to: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo and Active-Controlled Dose-Range Finding Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (Protocol 010-10). 2005.
- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P010-20: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active- Controlled, Dose-Range Finding Extension Studies of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who have Inadequate Glycemic Control (Protocol 010-20 and Protocol 014-20). 2006.
- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studie P063: CRF-PID-063-0077-12012. 2008.
- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P063: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus

Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. 2011.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P073: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. 2011.
- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P251: MRL Clinical Study Report: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. 2012.

Publikationen

- Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(4):579-87.
- Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes care.* 2013;36(5):1067-73.
- Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Drugs & aging.* 2015;32(6):469-76.
- Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):171-80.

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. 2007. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Dose-Range Finding Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 25.04.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482079>.
- ClinicalTrials.gov. 2010. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 25.04.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890>

- ClinicalTrials.gov. 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 25.04.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509262>.
- ClinicalTrials.gov. 2007. A Multicenter, Randomized Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 25.04.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509236>.
- EU Clinical Trials Register. 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003529-26/DE>.
- EU Clinical Trials Register. 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003548-32/DE>.
- EU Clinical Trials Register. 2010. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimperide in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020234-26/GB>.
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003529-26-DE>.
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003548-32-SE>.
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2010. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the

Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020234-26-GB>.

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2007. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Dose-Range Finding Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 27.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482079>.
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2010. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 27.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189890>.
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 27.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509262>.
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 27.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509236>.
- PharmNet.Bund - Clinical Trial (CT). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>.
- PharmNet.Bund - Clinical Trial (CT). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-028, 2012-B-029. Datum des Gesprächs: 20.08.2012.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. Stand: 01.10.2013. Zugriff am: 04.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf.
3. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Xelevia[®] (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 19.04.2016. URL: www.fachinfo.de.
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia[®] (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 07.03.2016. URL: www.fachinfo.de
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Stand: 14.05.2012. Zugriff am: 18.02.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
6. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5.
7. Bundesanzeiger Verlag. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Stand: 28.12.2010. Zugriff am: 03.04.2016. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F%5B%40attr_id%3D'bgbl110s2324.pdf'%5D#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D_1463472616342.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Zugriff am: 13.04.2016. URL: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16.04.2015. Zugriff am: 11.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.2 vom 22.04.2015. Zugriff am: 30.03.2016. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Stand: Dezember 2008. Zugriff am: 13.04.2016. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>.
12. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12:3.
13. Novo Nordisk. 2009. NDA 22-341 Briefing Document: Liraglutide (injection) for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. Zugriff am: 14.04.2016. URL: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm148659.pdf>.
14. Shaefer C, Hinnen D, Sadler C. Hypoglycemia and diabetes: increased need for awareness. *Curr Med Res Opin*. 2016:1-8.
15. Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med*. 2012;29(3):293-302.
16. Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *Journal of medical economics*. 2011;14(5):646-55.
17. Simon D, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Gonder-Frederick L, Duprat Lomon I, Vandenberghe H, et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes--risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. *Diabetes & metabolism*. 2015;41(6):470-9.
18. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12:135.
19. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes care*. 2013;36(4):894-900.
20. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, et al. Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease During Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients OBJECTIVE. *Diabetes care*. 2014;37(January 2014):217-25.
21. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes care*. 2012;35(9):1897-901.
22. Foos V, Varol N, Curtis BH, Boye KS, Grant D, Palmer JL, et al. Economic impact of severe and non-severe hypoglycemia in patients with Type 1 and Type 2 diabetes in the United States. *Journal of medical economics*. 2015;18(6):420-32.

23. Bøgelund M, Vilsbøll T, Faber J, Henriksen JE, Prior R, Lammert G, et al. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark – a discrete choice experiment. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2011.625404#.VynrVv5Pr-g>. Current medical research and opinion. 2011;27(11):2175-83.
24. Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, Thompson C, Monz BU, Boye KS, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013;15:802-9.
25. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2007;16(7):1251-65.
26. Mohamed AF, Zhang J, Johnson FR, Duprat Lomon I, Malvolti E, Townsend R, et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patient preferences. Diabetes & metabolism. 2013;39:397-403.
27. Holstein A, Duning T, Kleophas W, Chneider CA, Rübmann HJ. Hypoglykämie - Wie kann dieser Notfall verhindert werden? MMW-Fortschr Med. 2012;8:62-9.
28. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia. 2008;52:42-5.
29. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, et al. Relationship Between Hypoglycemic Episodes and Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Diseases: Silent Hypoglycemias and Silent Arrhythmias. Diabetes care. 2014;37:16–520.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albiglutid. Stand: 19.03.2015. Zugriff am: 14.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. Stand: 16.07.2015. Zugriff am: 14.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin. Stand: 01.10.2013. Zugriff am: 14.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der

- Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Stand: 17. Juni 2010. Zugriff am: 19.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. Stand: 01.10.2013. Zugriff am: 04.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
 35. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, Group CSM. Analysing data and undertaking meta-analyses. 2011.
 36. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60.
 37. ClinicalTrials.gov. 2007. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Dose-Range Finding Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 25.04.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482079>.
 38. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2007. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Dose-Range Finding Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 27.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482079>.
 39. ClinicalTrials.gov. 2010. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 25.04.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890>
 40. EU Clinical Trials Register. 2010. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020234-26/GB>.
 41. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2010. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020234-26-GB>.
 42. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2010. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 27.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189890>.

43. ClinicalTrials.gov. 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 25.04.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509262>.
44. EU Clinical Trials Register. 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003548-32/DE>.
45. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003548-32-SE>.
46. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 27.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509262>.
47. PharmNet.Bund - Clinical Trial (CT). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>.
48. ClinicalTrials.gov. 2007. A Multicenter, Randomized Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 25.04.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509236>.
49. EU Clinical Trials Register. 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003529-26/DE>.
50. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003529-26-DE>.
51. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal

- Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 27.06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509236>.
52. PharmNet.Bund - Clinical Trial (CT). 2007. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. Zugriff am: 23.05.2016. URL: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>.
 53. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P010: MRL Clinical Study Report, Multicenter Study: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Dose-Range Finding Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (Protocol 010). 2004.
 54. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2007;61(1):171-80.
 55. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P010-10: MRL Clinical Study Report, Multicenter Study: A 40-Week Extension to: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo and Active-Controlled Dose-Range Finding Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (Protocol 010-10). 2005.
 56. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P010-20: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active- Controlled, Dose-Range Finding Extension Studies of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who have Inadequate Glycemic Control (Protocol 010-20 and Protocol 014-20). 2006.
 57. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P251: MRL Clinical Study Report: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. 2012.
 58. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Drugs & aging*. 2015;32(6):469-76.
 59. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P063: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control. 2011.
 60. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(4):579-87.
 61. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P073: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control. 2011.

62. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes care*. 2013;36(5):1067-73.
63. PFIZER GMBH. Fachinformation Glibenese [unveröffentlicht]. Stand: 26.09.2000.
64. SANOFI-AVENTIS. Fachinformation Amaryl[®] (Glimepirid). Stand: Dezember 2015. Zugriff am: 17.05.2016. URL: www.fachinfo.de
65. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studie P063: CRF-PID-063-0077-12012. 2008.

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

Datenbankname	EMBASE (EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2016 April 01)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2016	
Zeitsegment	1947 to 2016 April 01	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	736.221
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	171.432
3	diabet*.mp.	872.306
4	t2d*.mp.	27.338
5	niddm.mp.	8.043
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	877.004
7	sitagliptin*.mp.	5.524
8	januvia*.mp.	706
9	janumet*.mp.	161
10	"mk 0431".mp.	177
11	mk-0431.mp.	177
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	5.534
13	6 and 12	4.937
14	random*.tw.	1.078.809
15	placebo*.mp.	375.690
16	double-blind*.tw.	170.156
17	14 or 15 or 16	1.313.674
18	13 and 17	1.881

¹⁸ 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.

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.05.2016	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	348.662
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	99.061
3	diabet*.mp.	534.261
4	t2d*.mp.	14.298
5	niddm.mp.	6.838
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	536.071
7	sitagliptin*.mp.	1.481
8	januvia*.mp.	41
9	janumet*.mp.	9
10	"mk 0431".mp.	18
11	mk-0431.mp.	18
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	1.485
13	6 and 12	1.271
14	randomized controlled trial.pt.	416.889
15	randomized.mp.	645.588
16	placebo.mp.	175.515
17	14 or 15 or 16	698.749
18	13 and 17	441

¹⁹ 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.

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2016)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2016	
Zeitsegment	bis Februar 2016	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	16.322
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	9.230
3	diabet*.mp.	38.145
4	t2d*.mp.	2.468
5	niddm.mp.	970
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	38.299
7	sitagliptin*.mp.	488
8	januvia*.mp.	4
9	janumet*.mp.	2
10	"mk 0431".mp.	5
11	mk-0431.mp.	5
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	488
13	6 and 12	462

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	04.04.2016
Suchstrategie	Diabetes [Conditions] AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR MK-0431[Interventions]
Treffer	356

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.04.2016
Suchstrategie	Diabetes AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR MK-0431
Treffer	607

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.04.2016
Suchstrategie	(Diabetes) AND (“Sitagliptin” OR “Januvia” OR “Janumet” OR “MK-0431”) [search query]
Treffer	128

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	04.04.2016
Suchstrategie	?Diabetes? [Medical condition] UND ?Sitagliptin? [Active substance] ODER ?Januvia? [Active substance] ODER ?Janumet? [Active substance] ODER ?MK- 0431? [Active substance]
Treffer	35

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

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

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1)	Arechavaleta R., Seck T., Chen Y., Krobot K. J., O'Neill E. A., Duran L., Kaufman K. D., Williams-Herman D. and Goldstein B. J. 2010. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 13(2): 160-8	Nicht E2
(2)	Chan J. C., Scott R., Arjona Ferreira J. C., Sheng D., Gonzalez E., Davies M. J., Stein P. P., Kaufman K. D., Amatruda J. M. and Williams-Herman D. 2008. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 10(7): 545-55	Nicht E3
(3)	Fukui K., Kawahito H., Wakana N., Kikai M., Terada K., Yamamoto K., Irie D., Kato T., Miyagawa S. and Yamada H. 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves pancreatic beta-cell function in hypertensive diabetic patients treated with angiotensin receptor blockers. <i>JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i> , 16(4): 1001-1009	Nicht E2
(4)	Gudipaty L., Rosenfeld N. K., Fuller C. S., Gallop R., Schutta M. H. and Rickels M. R. 2014. Effect of exenatide, sitagliptin, or glimepiride on [beta]-cell secretory capacity in early type 2 diabetes. <i>Diabetes care</i> , 37(9): 2451-8	Nicht E4
(5)	Gupta A., Ahmad Ansari N. and Yadav N. 2013. Comparative efficacy and safety of sitagliptin and Glimepiride in patients of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research</i> , 23(2): 137-41	Nicht E7
(6)	Holman R. 2009. DRN251 (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	Nicht E3
(7)	Kato H., Nagai Y., Ohta A., Tenjin A., Nakamura Y., Tsukiyama H., Sasaki Y., Fukuda H., Ohshige T., Terashima Y., Sada Y., Kondo A., Sasaoka T. and Tanaka Y. 2015. Effect of sitagliptin on intrahepatic lipid content and body fat in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> , 109(1): 199-205	Nicht E2

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(8)	Kondo Y., Harada N., Hamasaki A., Kaneko S., Yasuda K., Ogawa E., Harashima S., Yoneda H., Fujita Y., Kitano N., Nakamura Y., Matsuo F., Shinji M., Hinotsu S., Nakayama T., Inagaki N. and group M. S. 2016. Sitagliptin monotherapy has better effect on insulinogenic index than glimepiride monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 52-week, multicenter, parallel-group randomized controlled trial. <i>Diabetology & metabolic syndrome</i> , 8: 15	Nicht E2
(9)	Mori H., Okada Y., Arai T. and Tanaka Y. 2014. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> , 5(3): 313-9	Nicht E1
(10)	Srivastava S. S. G. N. K. P. R. 2012. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. <i>Journal of the Association of Physicians of India</i> , 60: 27-30	Nicht E2
(11)	Tamez-Perez H. E. and Grupo de Estudio S. 2015. [Efficacy and safety of initial treatment with glimepiride versus sitagliptin in type 2 diabetes]. <i>Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social</i> , 53(2): 142-8	Nicht E1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086502	Nicht E2
(2)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086515	Nicht E2
(3)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087516	Nicht E3
(4)	NCT00094757	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094757	Nicht E3
(5)	NCT00094770	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094770	Nicht E2
(6)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (0431-028)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095056	Nicht E3
(7)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103857	Nicht E2
(8)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106704	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(9)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127192	Nicht E6
(10)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289848	Nicht E6
(11)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305604	Nicht E3
(12)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337610	Nicht E2
(13)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARγ Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350779	Nicht E2
(14)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363519	Nicht E2
(15)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363844	Nicht E5
(16)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363948	Nicht E2
(17)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364377	Nicht E1
(18)	NCT00371007	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00371007	Nicht E6
(19)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372060	Nicht E2
(20)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(21)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397631	Nicht E2
(22)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411411	Nicht E6
(23)	NCT00411554	A Study of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Diet/Exercise Therapy (0431-054)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411554	Nicht E6
(24)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418366	Nicht E5
(25)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511	Nicht E3
(26)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425490	Nicht E6
(27)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449930	Nicht E3
(28)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451113	Nicht E6
(29)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466518	Nicht E5
(30)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477581	Nicht E6
(31)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481663	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(32)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482729	Nicht E2
(33)	NCT00484419	Effects of Colesevelam HCl, Rosiglitazone, Sitagliptin on Control of Blood Glucose and Lipids in Type 2 Diabetes Patients Whose Blood Glucose Isn't Completely Controlled With Metformin. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484419	Nicht E6
(34)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501657	Nicht E1
(35)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511108	Nicht E6
(36)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532935	Nicht E2
(37)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541229	Nicht E6
(38)	NCT00541450	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK0431A in Comparison to a Commonly Used Medication in Patients With Type 2 Diabetes (0431-068)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541450	Nicht E3
(39)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541775	Nicht E6
(40)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545584	Nicht E3
(41)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551590	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(42)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616811	Nicht E3
(43)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627744	Nicht E6
(44)	NCT00631488	A Study to Test the Effectiveness and Safety of MK0893 in Combination With Other Drugs Used to Treat Type 2 Diabetes (0893-015). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631488	Nicht E6
(45)	NCT00637273	A Study to Compare the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly to Those of Sitagliptin and Pioglitazone, in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Metformin (DURATION - 2). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637273	Nicht E3
(46)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642278	Nicht E6
(47)	NCT00642798	An Open-Label, Single- & Multiple-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of Sitagliptin 100 mg in Healthy Chinese Adult Subjects (0431-108)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642798	Nicht E1
(48)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659711	Nicht E6
(49)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660075	Nicht E6
(50)	NCT00666458	18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Nicht E6
(51)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673894	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(52)	NCT00676338	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 (DURATION-4). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676338	Nicht E3
(53)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683735	Nicht E3
(54)	NCT00684528	A Double-Blind, Randomized, Active-Comparator (Metformin) Controlled, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Strategy to Start Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Janumet™ Compared to Metformin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684528	Nicht E2
(55)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634	Nicht E5
(56)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696982	Nicht E5
(57)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699322	Nicht E6
(58)	NCT00700817	The Effect of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin on Glycaemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700817	Nicht E3
(59)	NCT00701090	A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701090	Nicht E2
(60)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704132	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(61)	NCT00716092	The Effect of Linagliptin (BI 1356) on 24h-glucose Control and Various Biomarkers in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716092	Nicht E6
(62)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721552	Nicht E1
(63)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722371	Nicht E2
(64)	NCT00729326	Comparison of the Effect of Exenatide Versus Sitagliptin on 24-hour Average Glucose in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin or a Thiazolidinedione. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729326	Nicht E5
(65)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730275	Nicht E1
(66)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732121	Nicht E6
(67)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474	Nicht E2
(68)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740363	Nicht E6
(69)	NCT00747383	How Improvement in Control of Diabetes Influences the Production of a Hormone Produced in the Gut Which Improves the Release and Action of Insulin.. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747383	Nicht E6
(70)	NCT00749190	BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(71)	NCT00751114	Evaluation of Insulin Gargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114	Nicht E2
(72)	NCT00754988	A Study of Taspoglutide Versus Sitagliptin for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin.. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754988	Nicht E2
(73)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758069	Nicht E6
(74)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760344	Nicht E6
(75)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766441	Nicht E6
(76)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768651	Nicht E1
(77)	NCT00770081	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (28-week Extension Study). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770081	Nicht E3
(78)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional β -Cell Mass. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775684	Nicht E1
(79)	NCT00780715	Response To Oral Agents in Diabetes (ROAD)- Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780715	Nicht E3
(80)	NCT00783549	A Study in Healthy Volunteers of Single Doses of Orally Administered Investigational Product to Investigate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics.. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783549	Nicht E1
(81)	NCT00789191	Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(82)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (MK-0431-082). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790205	Nicht E3
(83)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790348	Nicht E5
(84)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795275	Nicht E5
(85)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806520	Nicht E5
(86)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813228	Nicht E1
(87)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813995	Nicht E3
(88)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820573	Nicht E6
(89)	NCT00830076	A Study of the Effects of Co-Administration of Sitagliptin (MK-0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (MK-0431-110). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830076	Nicht E6
(90)	NCT00832390	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin in Recently Diagnosed, Naive Type 2 Diabetics With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (0431-158). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832390	Nicht E2
(91)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832624	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(92)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833027	Nicht E5
(93)	NCT00837577	MK0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial -Add-on to Voglibose Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-104). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837577	Nicht E6
(94)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837759	Nicht E1
(95)	NCT00838903	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838903	Nicht E2
(96)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842556	Nicht E1
(97)	NCT00851903	Evaluation of Insulin Glargine in Combination With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients: EASIE Extension Trial. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851903	Nicht E6
(98)	NCT00853944	Effect of Sitagliptin on Graft Function Following Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853944	Nicht E1
(99)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854035	Nicht E2
(100)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	Nicht E2
(101)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860288	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(102)	NCT00870194	A Comparison of Adding Exenatide With Switching to Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control With Sitagliptin Plus Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870194	Nicht E6
(103)	NCT00871507	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (Explores What the Body Does to the Drug), and Pharmacodynamics (Explores What a Drug Does to the Body) of JNJ-38431055 in Volunteers With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871507	Nicht E6
(104)	NCT00875394	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin Added to the Regimen of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (0431-189). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875394	Nicht E3
(105)	NCT00881530	Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530	Nicht E3
(106)	NCT00881543	Effect of Dipeptidyl Peptidase IV After Diets in naïve Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881543	Nicht E6
(107)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885352	Nicht E3
(108)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885638	Nicht E1
(109)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888238	Nicht E1
(110)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901979	Nicht E6
(111)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929201	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(112)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936663	Nicht E1
(113)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939939	Nicht E6
(114)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944450	Nicht E1
(115)	NCT00950534	Effectiveness and Safety of Two Approaches to the Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Australian Primary Care. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950534	Nicht E3
(116)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957060	Nicht E1
(117)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958269	Nicht E7
(118)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960453	Nicht E1
(119)	NCT00961480	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Co-administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-095). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961480	Nicht E1
(120)	NCT00961857	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Concomitant Administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-048). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961857	Nicht E1
(121)	NCT00964184	Phenotypic and Genetic Correlates of Diabetes (Non-Type 1) in Young Non-Obese Asian Indians in North India and A Study to Evaluate the Efficacy of Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) in a Sub-group of the Study Population. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964184	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(122)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967798	Nicht E1
(123)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968006	Nicht E5
(124)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969566	Nicht E5
(125)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971659	Nicht E6
(126)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975052	Nicht E6
(127)	NCT00976261	A 2-Part Trial in Subjects With Type 2 Diabetes and in Healthy Subjects to Evaluate GSK1614235, a New Glucose Lowering Drug to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976261	Nicht E6
(128)	NCT00976937	24-week Study Comparing Lixisenatide to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 Years. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976937	Nicht E2
(129)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978796	Nicht E1
(130)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	Nicht E2
(131)	NCT00993187	Efficacy and Safety of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination (FDC) Compared to Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-202). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993187	Nicht E2
(132)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998686	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(133)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006018	Nicht E1
(134)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028391	Nicht E2
(135)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034111	Nicht E5
(136)	NCT01035879	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MBX-2982 Administered Daily for 4 Weeks as Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035879	Nicht E6
(137)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038648	Nicht E1
(138)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046110	Nicht E3
(139)	NCT01054118	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Doses of JNJ-38431055, Sitagliptin, and Co-administration of JNJ-38431055 and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054118	Nicht E6
(140)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Nicht E6
(141)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062048	Nicht E5
(142)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065766	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(143)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073826	Nicht E3
(144)	NCT01076075	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076075	Nicht E2
(145)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076088	Nicht E3
(146)	NCT01077323	A Retrospective Cohort Study of Acute Pancreatitis in Relation to Use of Exenatide and Other Antidiabetic Agents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077323	Nicht E5
(147)	NCT01081834	The CANTATA-M (CANagliptin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081834	Nicht E3
(148)	NCT01089790	Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089790	Nicht E2
(149)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092663	Nicht E6
(150)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093651	Nicht E1
(151)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093794	Nicht E6
(152)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095991	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(153)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096277	Nicht E6
(154)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098539	Nicht E3
(155)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099618	Nicht E6
(156)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100125	Nicht E3
(157)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Nicht E2
(158)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Nicht E2
(159)	NCT01119846	A Study in Type 2 Diabetics of Single and Multiple Doses of Orally Administered GSK1292263 to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119846	Nicht E6
(160)	NCT01128621	A Study in Type 2 Diabetic Subjects on Stable Metformin Therapy to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Co-administering Single and Multiple Oral Doses of GSK1292263. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128621	Nicht E6
(161)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131182	Nicht E6
(162)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(163)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140438	Nicht E1
(164)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155284	Nicht E1
(165)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159847	Nicht E1
(166)	NCT01169090	A Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy of Various Doses of SK-0403 Versus Placebo and Sitagliptin 100 mg in Patients Not Well-Controlled on Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169090	Nicht E6
(167)	NCT01177384	Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Acarbose Monotherapy (MK-0431-130). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177384	Nicht E2
(168)	NCT01177813	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813	Nicht E3
(169)	NCT01183104	START-J: SiTAGliptin in eldeRly Trial in Japan. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183104	Nicht E2
(170)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186562	Nicht E3
(171)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296	Nicht E6
(172)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonyleurea. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195090	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(173)	NCT01198730	Screen of DM by OGTT in Subjects Receiving CAG or MDCT for CAD. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198730	Nicht E1
(174)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227460	Nicht E1
(175)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235819	Nicht E1
(176)	NCT01242228	A Study to Assess the Safety and Efficacy of ASP1941 in Combination With Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228	Nicht E2
(177)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257464	Nicht E3
(178)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260246	Nicht E7
(179)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996	Nicht E2
(180)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272583	Nicht E1
(181)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278485	Nicht E5
(182)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285076	Nicht E5
(183)	NCT01289990	Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(184)	NCT01296412	Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296412	Nicht E2
(185)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316835	Nicht E5
(186)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332370	Nicht E5
(187)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334229	Nicht E6
(188)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336322	Nicht E1
(189)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336738	Nicht E6
(190)	NCT01337440	Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Added to the DPP-4 Inhibitor in People With Type 2 Diabetes and Chronic Liver Diseases. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337440	Nicht E6
(191)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338870	Nicht E6
(192)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340768	Nicht E6
(193)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(194)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341795	Nicht E5
(195)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342939	Nicht E1
(196)	NCT01349387	Effect of Treatment With Metformin in Type 2 Diabetes Patients on Alternative Genes Splicing. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349387	Nicht E5
(197)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354990	Nicht E5
(198)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357135	Nicht E5
(199)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357148	Nicht E5
(200)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374568	Nicht E6
(201)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376323	Nicht E6
(202)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378117	Nicht E6
(203)	NCT01398592	Vildagliptin Versus Sitagliptin - Differences in Fasting Plasma Glucose Lowering Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398592	Nicht E6
(204)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(205)	NCT01409213	A Study of the Current Medical Practice and Outcomes in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in an Office Setting (MK-0431-199). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409213	Nicht E5
(206)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413542	Nicht E6
(207)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414920	Nicht E6
(208)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422590	Nicht E6
(209)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441232	Nicht E6
(210)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449747	Nicht E6
(211)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455870	Nicht E2
(212)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455909	Nicht E2
(213)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462266	Nicht E2
(214)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term β -cell Function. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471808	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(215)	NCT01472367	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-170). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472367	Nicht E1
(216)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475461	Nicht E6
(217)	NCT01477853	A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477853	Nicht E6
(218)	NCT01485614	Study to Assess Safety & Efficacy of Sitagliptin as Initial Oral Therapy for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Participants. (MK-0431-083). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485614	Nicht E1
(219)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488279	Nicht E1
(220)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose, Metformin, Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490918	Nicht E2
(221)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512797	Nicht E6
(222)	NCT01517321	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial-Rapid-acting Insulin Secretagogue Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517321	Nicht E3
(223)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674	Nicht E2
(224)	NCT01529541	Efficacy and Safety of CWP-0403 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529541	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(225)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530178	Nicht E1
(226)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545024	Nicht E5
(227)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545388	Nicht E2
(228)	NCT01549964	Comparison of TAK-875 to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549964	Nicht E2
(229)	NCT01557504	A Study to Assess the Pharmacokinetics and the Ability for Pediatric Participants With Type 2 Diabetes to Swallow MK-0431A XR Tablets (MK-0431A-296). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557504	Nicht E1
(230)	NCT01582308	A Study Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles for Sitagliptin, Saxagliptin and Vildagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-142). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582308	Nicht E6
(231)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588587	Nicht E5
(232)	NCT01590771	A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Sulfonylurea With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-253). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590771	Nicht E2
(233)	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. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590797	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(234)	NCT01602003	Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of LC15-0444 Compared With Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602003	Nicht E2
(235)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619332	Nicht E6
(236)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624116	Nicht E6
(237)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642108	Nicht E6
(238)	NCT01652729	Comparison Study of the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly Suspension to Sitagliptin and Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652729	Nicht E3
(239)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using “Biphase-Hyperglycemic Clamp”. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660386	Nicht E6
(240)	NCT01678820	A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678820	Nicht E6
(241)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686932	Nicht E6
(242)	NCT01702298	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Sitagliptin/Simvastatin Fixed-dose Combination (FDC) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-312). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702298	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(243)	NCT01703221	Omarigliptin (MK-3102) Clinical Trial - Placebo- and Sitagliptin-Controlled Monotherapy Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-3102-020). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703221	Nicht E3
(244)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin, Vildagliptin and Saxagliptin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703637	Nicht E6
(245)	NCT01709305	Safety and Efficacy of Glimepiride, Gliclazide, Repaglinide or Acarbose Added to Sitagliptin + Metformin Combination Therapy in Chinese Participants With Diabetes (MK-0431-313). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709305	Nicht E2
(246)	NCT01717911	β -Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717911	Nicht E3
(247)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718093	Nicht E1
(248)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741103	Nicht E1
(249)	NCT01744236	SAFEGUARD: Pleiotropic Effects of Incretin Based Therapies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744236	Nicht E6
(250)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751321	Nicht E6
(251)	NCT01760447	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-289). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760447	Nicht E1
(252)	NCT01767389	Glucagon-like Peptide (GLP) Utilization and Safety. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767389	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(253)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785043	Nicht E6
(254)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794143	Nicht E1
(255)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824264	Nicht E6
(256)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829464	Nicht E2
(257)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834274	Nicht E1
(258)	NCT01841697	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Omarigliptin (MK-3102) Compared With the Addition of Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-026). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841697	Nicht E2
(259)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845831	Nicht E6
(260)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847144	Nicht E6
(261)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855087	Nicht E5
(262)	NCT01856907	Sitagliptin + Metformin Compared to Metformin Monotherapy and Placebo in Women With a Recent GDM. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856907	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(263)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859793	Nicht E5
(264)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863147	Nicht E3
(265)	NCT01879228	Effect of Chronic Incretin-based Therapy in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879228	Nicht E1
(266)	NCT01890629	Effects of Gemigliptin Versus Sitagliptin or Glimepiride With Metformin on Glucose Variability(MAGE, Glucose SD) Patients With Type 2 DM(STABLE Study). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890629	Nicht E6
(267)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895569	Nicht E5
(268)	NCT01901861	Effect of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin on Islet Function After Mixed Meal in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901861	Nicht E6
(269)	NCT01907854	Efficacy and Safety of Switching From Sitagliptin to Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Not Achieving Adequate Glycaemic Control on Sitagliptin and Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907854	Nicht E2
(270)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928199	Nicht E1
(271)	NCT01930188	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. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930188	Nicht E2
(272)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933672	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(273)	NCT01936025	A Study to Investigate the Glucose Lowering Effects of Dextromethorphan Alone or in Combination With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) After an Oral Glucose Tolerance Test. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936025	Nicht E6
(274)	NCT01937598	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. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937598	Nicht E6
(275)	NCT01944618	forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618	Nicht E5
(276)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951339	Nicht E6
(277)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969357	Nicht E6
(278)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970462	Nicht E6
(279)	NCT01974544	Prevention and Treatment Of Diabetes Complications With Gastric Surgery or Intensive Medicines. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974544	Nicht E2
(280)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606	Nicht E3
(281)	NCT01991197	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Psoriasis Patients With Diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991197	Nicht E6
(282)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(283)	NCT02008682	The Efficacy and Safety of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008682	Nicht E6
(284)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015910	Nicht E6
(285)	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. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	Nicht E2
(286)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Nicht E2
(287)	NCT02041234	Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234	Nicht E2
(288)	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054	Nicht E3
(289)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048904	Nicht E6
(290)	NCT02072096	A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096	Nicht E7
(291)	NCT02077946	A Retrospective Database Assessment of Clinical Effectiveness in Type 2 Diabetes Patients Treated With Liraglutide From Primary Care Centers in Sweden. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077946	Nicht E5
(292)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(293)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Nicht E2
(294)	NCT02111096	A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111096	Nicht E3
(295)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127047	Nicht E1
(296)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130687	Nicht E6
(297)	NCT02138097	Oral and Non-insulin Injected Hypoglycemic Therapy Utilization Patterns. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138097	Nicht E5
(298)	NCT02140645	Ascertainment of EMR-based Clinical Covariates Among Patients Receiving Oral and Non-insulin Injected Hypoglycemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140645	Nicht E5
(299)	NCT02147925	Efficacy Study of Liraglutide vs. Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147925	Nicht E2
(300)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173457	Nicht E3
(301)	NCT02188186	Therapeutic Efficacy of Triple Combination in Drug-naïve Korean Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188186	Nicht E5
(302)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192853	Nicht E6
(303)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200991	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(304)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202161	Nicht E6
(305)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003	Nicht E2
(306)	NCT02244164	Pathophysiological Study of the Increase in Pancreatic Volume in Type 2 Diabetes Treatments.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244164	Nicht E2
(307)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250794	Nicht E6
(308)	NCT02254291	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254291	Nicht E3
(309)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256189	Nicht E5
(310)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263677	Nicht E5
(311)	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Nicht E2
(312)	NCT02301806	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301806	Nicht E6
(313)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312063	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(314)	NCT02312427	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Nicht E5
(315)	NCT02315287	Triple Combination of Metformin, Sitagliptin and Thiazolidinedione in Drug-naïve Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315287	Nicht E2
(316)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318693	Nicht E6
(317)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324010	Nicht E6
(318)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328040	Nicht E1
(319)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoprotein Cholesterol in Diabetes Trial. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330406	Nicht E3
(320)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921	Nicht E6
(321)	NCT02365233	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Nicht E3
(322)	NCT02368704	Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368704	Nicht E5
(323)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimpiride in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373865	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(324)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β -cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386943	Nicht E6
(325)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405260	Nicht E3
(326)	NCT02406443	The INDORSE Study: Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV: Outcomes on Renal Sodium Excretion. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406443	Nicht E6
(327)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443922	Nicht E6
(328)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444364	Nicht E5
(329)	NCT02452632	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452632	Nicht E2
(330)	NCT02456428	Incretin-based Drugs and the Risk of Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456428	Nicht E5
(331)	NCT02475499	Incretin-based Drugs and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475499	Nicht E5
(332)	NCT02476760	Incretin-based Drugs and Acute Pancreatitis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476760	Nicht E5
(333)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480465	Nicht E3
(334)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512523	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(335)	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Nicht E7
(336)	NCT02532855	A Study to Assess the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin to Metformin Compared With the Addition of Dapagliflozin to Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Mild Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-0431-838). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855	Nicht E2
(337)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536248	Nicht E6
(338)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556918	Nicht E5
(339)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564211	Nicht E2
(340)	NCT02577003	Double-blind Ipragliflozin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Sitagliptin (MK-0431J-843). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577003	Nicht E2
(341)	NCT02577016	Double-blind Sitagliptin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Ipragliflozin (MK-0431J-842). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577016	Nicht E3
(342)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607410	Nicht E3
(343)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607865	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(344)	NCT02623998	Remission Evaluation of Metabolic Interventions in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623998	Nicht E6
(345)	NCT02628392	A Phase2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628392	Nicht E6
(346)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639637	Nicht E6
(347)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647320	Nicht E6
(348)	NCT02653209	TriMaster: Study of a DPP4 Inhibitor, SGLT2 Inhibitor and Thiazolidinedione as Third Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653209	Nicht E1
(349)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655757	Nicht E6
(350)	NCT02675335	Accelerated Wound Healing in Diabetic Ulcers by Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675335	Nicht E6
(351)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685345	Nicht E2
(352)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptiona no Diabetes Mellitus TipO 2). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689362	Nicht E3
WHO-ICTRP			
(353)	ACTRN12608000433303	Effects of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitor, on blood glucose and plasma incretin and insulin responses to small intestinal glucose infusion, in healthy lean and obese subjects, and alone or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000433303	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(354)	ACTRN12610000602022	A randomised, double-blind, placebo-controlled study to determine the effects of enterically coated, nutrient-containing (CTM#3) pellets on the release of gastrointestinal peptides, glycaemic control, gastric emptying and sensations of appetite in patients with type 2 diabetes, when given concurrently with sitagliptin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000602022	Nicht E6
(355)	ACTRN12612000582853	An Open-label, Single-dose, 3-Period Crossover Study to Evaluate the 2-way Interaction of Sitagliptin and Losartan in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000582853	Nicht E1
(356)	ACTRN12612001131842	A trial to evaluate the effects of a D-xylose preload, with or without sitagliptin, on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001131842	Nicht E6
(357)	ChiCTR-IIC-16007833	Research on the effect on concentrations of plasma GLP-1 in type2 diabetic patients by Spleen-Strengthening Decoction. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIC-16007833	Nicht E3
(358)	ChiCTR-TRC-12002271	Efficacy Comparison of Sitagliptin and Acarbose on Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective, Open-Label, Randomized Clinical Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002271	Nicht E3
(359)	ChiCTR-TRC-12002676	A comparison of the efficiency of sitagliptin(100mg) combined with once-daily insulin glargine versus twice-daily insulin aspart30 in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on blood glucose with oral therapy: A Single-center, Prospective, Open-label, Randomized Control Clinic. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002676	Nicht E2
(360)	ChiCTR-TRC-13003872	The clinical study on short term continuous subcutaneous insulin infusion combination of sitagliptin and metformin as therapy on newly diagnosed type2 diabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003872	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(361)	ChiCTR-TRC-14004150	To evaluate the characteristics of blood glucose fluctuation and safety and efficacy of sitagliptin in end-stage type 2 diabetic nephropathy on peritoneal dialysis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004150	Nicht E3
(362)	ChiCTR-TRC-14004464	Efficacy of liraglutide QD vs. sitagliptin QD vs. insulin glargine on liver fat when combined with metformin in T2DM subjects with NAFLD. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004464	Nicht E2
(363)	ChiCTR-TRC-14005224	The Comparison of effects between Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and add-on therapy with sitagliptin in Patients with newly diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14005224	Nicht E2
(364)	CTRI/2010/091/000364	A multi-national clinical trial to evaluate the efficacy and safety of LC15-0444 ;as compared to sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with Type II diabetes inadequately controlled with metformin alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000364	Nicht E2
(365)	CTRI/2015/03/005596	A comparative study of three different classes of drugs used I the treatment of diabetes mellitus. Classes are: sulphonylureas, thiazolidinediones and DPP-IV inhibitors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/03/005596	Nicht E2
(366)	CTRI/2016/01/006486	Type II Diabetic STUDY. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006486	Nicht E6
(367)	EUCTR2004-000311-26-HU	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 Pioglitazone Therapy - MK-0431 Pioglitazone Add-on Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000311-26-HU	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(368)	EUCTR2004-000312-93-SE	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 Metformin Therapy - MK-0431 Metformin Add-on Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000312-93-SE	Nicht E2
(369)	EUCTR2004-000313-19-HU	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431 Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control - MK-0431 Monotherapy Study in Patients with Type 2 DM. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000313-19-HU	Nicht E3
(370)	EUCTR2004-000867-92-HU	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control - MK-0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000867-92-HU	Nicht E3
(371)	EUCTR2004-002159-16-FI	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy - Active-Controlled Combination Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002159-16-FI	Nicht E2
(372)	EUCTR2004-002160-22-HU	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety of MK-0431 Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control - MK-0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 DM and Chronic Renal Insufficiency. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002160-22-HU	Nicht E6
(373)	EUCTR2005-000093-50-SE	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 Glycemic Control on Glimepiride Alone or in Combination with Metformin - MK-0431 Add-on to Glimepiride Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000093-50-SE	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(374)	EUCTR2005-000407-34-NO	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 - MK-0431 and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000407-34-NO	Nicht E2
(375)	EUCTR2006-001335-22-SE	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 With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy - Sitagliptin 100mg in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001335-22-SE	Nicht E6
(376)	EUCTR2006-001392-37-AT	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 Metformin Monotherapy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001392-37-AT	Nicht E2
(377)	EUCTR2006-002488-20-IT	Studio Multicentrico randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'aggiunta di sitagliptin MK 0431 in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in trattamento con metformina in combinazione con i PPAR agonisti che presentano un compenso glicemico inadeguato - Mk 431 prot 052. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002488-20-IT	Nicht E2
(378)	EUCTR2006-002950-32-DK	Long term effects of DPP-IV inhibitor treatment on the secretion and action of the incretin hormones in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002950-32-DK	Nicht E6
(379)	EUCTR2006-005051-15-HU	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 Inadequate Glycemic Control on Insulin Therapy (Alone or In Combination with Metformin). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005051-15-HU	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(380)	EUCTR2006-005101-64-IT	A Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Mechanism of Action of MK-0431/Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005101-64-IT	Nicht E6
(381)	EUCTR2006-005931-56-CZ	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Initial Therapy With Coadministration of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005931-56-CZ	Nicht E2
(382)	EUCTR2007-000019-27-LT	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000019-27-LT	Nicht E3
(383)	EUCTR2007-000145-35-DE	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 Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE	Nicht E2
(384)	EUCTR2007-000755-33-FR	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 inadequate glycemic control on metformin therapy - ADdition of Januvia Improves Glycemic control in patients inadequately controlled by Metformin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000755-33-FR	Nicht E3
(385)	EUCTR2007-001771-11-IT	A Phase I Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Efficacy, and Mechanism of Action of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001771-11-IT	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(386)	EUCTR2007-001888-29-DE	Chronic inflammatory activation in fat tissue: an atherogenic factor in severe coronary artery disease. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001888-29-DE	Nicht E1
(387)	EUCTR2007-002218-21-DE	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 Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002218-21-DE	Nicht E3
(388)	EUCTR2007-002245-20-DE	Evaluation of potential central glucoregulatory compounds to treat/ameliorate the symptoms of schizophrenia: a proof-of-concept study in healthy volunteers - EICAS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002245-20-DE	Nicht E1
(389)	EUCTR2007-003808-35-GB	Dose ranging study of S 44497 administered orally once daily for four weeks in type 2 diabetic patients. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, phase II study versus placebo and glimepiride and sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003808-35-GB	Nicht E6
(390)	EUCTR2007-003937-17-IE	The effect of liraglutide compared to sitagliptin, both in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, active comparator, three-armed, parallel-group, multi-centre, multi-national trial. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003937-17-IE	Nicht E2
(391)	EUCTR2007-003941-34-DE	SAFETY AND EFFICACY OF SITAGLIPTIN PLUS GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR IN PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION - SITAGRAMI-Trial - SITAGRAMI-TRIAL. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003941-34-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(392)	EUCTR2007-003963-31-SE	A three months, double-blind, randomized, parallel-group study evaluating the efficacy of sitagliptin (Januvia®) versus placebo on beta-cell function in patients with newly detected glucose abnormalities and acute myocardial infarction or unstable angina - BEGAMI. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003963-31-SE	Nicht E6
(393)	EUCTR2007-004137-42-AT	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 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004137-42-AT	Nicht E2
(394)	EUCTR2007-006074-28-SE	A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0893 in Combination With Sitagliptin or in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006074-28-SE	Nicht E6
(395)	EUCTR2007-006095-11-SE	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 Metformin in Comparison with Sitagliptin in combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE	Nicht E6
(396)	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. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006693-28-GB	Nicht E6
(397)	EUCTR2007-007198-21-DE	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 - GBCF. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(398)	EUCTR2007-007805-58-DE	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007805-58-DE	Nicht E6
(399)	EUCTR2007-007865-19-DE	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on various biomarkers in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007865-19-DE	Nicht E6
(400)	EUCTR2008-000516-32-NL	Superiority study of insulin glargine over sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes treated with metformin and not adequately controlled - EASIE. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000516-32-NL	Nicht E3
(401)	EUCTR2008-000521-19-NL	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 (Extension of the study LANTU_C_02761). - EXT_EASIE. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000521-19-NL	Nicht E6
(402)	EUCTR2008-000641-54-FI	A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI	Nicht E6
(403)	EUCTR2008-000854-11-HU	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 - GWCH. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-HU	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(404)	EUCTR2008-001050-40-FR	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 versus sitagliptin and metformin with or without sulphonylurea, in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001050-40-FR	Nicht E2
(405)	EUCTR2008-001854-42-ES	A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to sitagliptin and placebo in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin. Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, controlado frente a placebo y a un comparador activo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de taspoglutida (RO5073031) comparado con sitagliptina y placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001854-42-ES	Nicht E3
(406)	EUCTR2008-002607-12-GB	Sitagliptin vs sulphonylurea based treatments in Muslim patients with Type 2 diabetes during Ramadan - Januvia vs sulphonylurea in Ramadan study 1. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002607-12-GB	Nicht E6
(407)	EUCTR2008-003640-11-IT	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. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003640-11-IT	Nicht E2
(408)	EUCTR2008-003803-30-IT	Effects of the treatment with metformin and/or sitagliptin on β - cell function and insulin resistance in women with prior gestational diabetes. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003803-30-IT	Nicht E1
(409)	EUCTR2008-004412-12-SK	A multi-center, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and long-term safety of vildagliptin modified release (MR) as monotherapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004412-12-SK	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(410)	EUCTR2008-004722-16-HU	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004722-16-HU	Nicht E2
(411)	EUCTR2008-004790-18-GB	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study - ROAD study pilot. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004790-18-GB	Nicht E7
(412)	EUCTR2008-004916-12-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-DE	Nicht E2
(413)	EUCTR2008-005042-23-IT	Phase II clinic trial for the reduction of time of hematopoietic stem cell engraftment with sitagliptin in patients with multiple myeloma receiving autologous transplantation - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005042-23-IT	Nicht E1
(414)	EUCTR2008-006317-25-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006317-25-DE	Nicht E6
(415)	EUCTR2008-006719-20-LT	TECOS: A Cardiovascular Outcomes Study for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006719-20-LT	Nicht E3
(416)	EUCTR2008-006720-62-ES	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 presentan un control insuficiente de la glucemia con un tratamiento combinado con metformina y pioglitazona. A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin (MK-0431) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Combination Therapy With Metformin and Pioglitazone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006720-62-ES	Nicht E6
(417)	EUCTR2008-007334-22-DE	A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic patients younger than 50 and not adequately controlled with metformin. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007334-22-DE	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(418)	EUCTR2008-007660-41-DE	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 With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE	Nicht E2
(419)	EUCTR2008-007938-21-FI	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI	Nicht E3
(420)	EUCTR2008-007945-29-SE	Treatment of LADA(latent autoimmune diabetes in the adult). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007945-29-SE	Nicht E1
(421)	EUCTR2009-009888-60-DE	A 12-week multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group adaptive design study to evaluate the efficacy on blood glucose control and safety of five doses of LCQ908 (2, 5, 10, 15 and 20 mg) or sitagliptin 100 mg on a background therapy of metformin in obese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009888-60-DE	Nicht E6
(422)	EUCTR2009-012213-22-HU	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 Renal Impairment Including Subjects on Hemodialysis. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012213-22-HU	Nicht E3
(423)	EUCTR2009-012663-34-CZ	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 Medication of Metformin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012663-34-CZ	Nicht E3
(424)	EUCTR2009-012776-27-GB	The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. - The effect of sitagliptin on LV performance in diabetics. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012776-27-GB	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(425)	EUCTR2009-012806-37-DE	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	Nicht E3
(426)	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. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015883-32-LT	Nicht E3
(427)	EUCTR2009-016243-20-BE	Efficacy of BI 10773 versus placebo and sitagliptin over 24 weeks in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-BE	Nicht E3
(428)	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. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV	Nicht E3
(429)	EUCTR2009-017524-36-HU	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 Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017524-36-HU	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(430)	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. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018070-64-FI	Nicht E2
(431)	EUCTR2009-018117-40-FR	Etude prospective, randomisée, comparant les profils glycémiques sur 72 hr obtenus par enregistrement continu du glucose (CSGM) chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, après 8 semaines de traitement adjuvant par Galvus® (vildagliptine) ou Januvia® (sitagliptine). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018117-40-FR	Nicht E6
(432)	EUCTR2010-018318-62-HU	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 Sulfonylurea in Combination With Metformin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018318-62-HU	Nicht E2
(433)	EUCTR2010-019346-11-IT	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 diabetes - PROBE Design (Multicenter Prospective, Randomized, Open-label parallel group with a blinded-endpoint). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019346-11-IT	Nicht E6
(434)	EUCTR2010-019777-15-DE	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 Mellitus With Renal Impairment. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-DE	Nicht E3
(435)	EUCTR2010-020015-36-DE	N/A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020015-36-DE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(436)	EUCTR2010-022718-17-DE	Safety and efficacy of BI 10773 and sitagliptin versus placebo over 76 weeks in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE	Nicht E5
(437)	EUCTR2010-023759-27-GB	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 With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy - Non-inferiority trial comparing two treatment regimens (sitagliptin vs. liraglutide). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023759-27-GB	Nicht E3
(438)	EUCTR2010-023915-33-SK	Clinical study to assess whether the treatment with the drug imeglimin in combination with the drug sitagliptin in treatment of adult-onset sugar diabetes is safe and more effective than treatment with sitagliptin alone. The treatments will be assigned randomly and neither the patients nor their doctor will know what treatment is given, as those who will receive sitagliptin alone, for masking purposes, will also be given placebo - dummy tablets that look just like imeglimin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023915-33-SK	Nicht E6
(439)	EUCTR2011-000483-94-GB	A study of an experimental new drug to treat diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000483-94-GB	Nicht E6
(440)	EUCTR2011-000518-21-DE	Comparison of fasting plasma glucose in patients treated with vildagliptin or sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000518-21-DE	Nicht E6
(441)	EUCTR2011-000602-22-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-HU	Nicht E6
(442)	EUCTR2011-000723-32-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-HU	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(443)	EUCTR2011-000893-68-ES	Differences in endothelial function amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. A randomized, open-label, parallel-group and active controlled trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000893-68-ES	Nicht E6
(444)	EUCTR2011-002528-42-LV	A Study of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002528-42-LV	Nicht E1
(445)	EUCTR2011-002529-23-LV	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002529-23-LV	Nicht E1
(446)	EUCTR2011-003600-20-HU	Sitagliptin with atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control on metformin monotherapy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003600-20-HU	Nicht E2
(447)	EUCTR2011-004002-25-HU	Phase 2 clinical trial to investigate the safety and how both PF-04937319 and sitigliptin work to control blood sugar, inadequately controlled on metformin, in people who have been diagnosed with Type 2 Diabetes within the past 5 years. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004002-25-HU	Nicht E6
(448)	EUCTR2011-004622-96-ES	Study to test the safety, tolerability, and effectiveness of sitagliptin when compared to placebo in reducing the amount of insulin (with or without metformin) needed per day, to control blood sugar, over a 24-week period. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004622-96-ES	Nicht E2
(449)	EUCTR2011-006118-15-DE	Comparison of the glycemic profiles of vildagliptin and sitagliptin treatment in type-2 diabetic patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006118-15-DE	Nicht E6
(450)	EUCTR2012-000152-34-IT	valuation of the effect of a new drug for diabetes on atherosclerosis in patients with primary failure metformin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000152-34-IT	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(451)	EUCTR2012-001868-29-LT	sitagliptin + simvastatin coadministration safety study. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001868-29-LT	Nicht E6
(452)	EUCTR2012-002422-78-GB	Comparing the effects of two new therapies for diabetes on the heart, measures of fat and diabetes in young people with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002422-78-GB	Nicht E3
(453)	EUCTR2012-003256-36-NL	The cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of the gut-hormone based therapies liraglutide and sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003256-36-NL	Nicht E6
(454)	EUCTR2012-004035-23-CZ	MK-0431A XR in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004035-23-CZ	Nicht E1
(455)	EUCTR2012-004827-19-SE	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	Nicht E2
(456)	EUCTR2012-005483-10-IE	A study to investigate whether a drug called Januvia, that is licensed to lower blood glucose in diabetic patients, has an effect on psoriasis. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005483-10-IE	Nicht E1
(457)	EUCTR2012-005505-51-IE	A study to investigate whether a drug called Januvia, that is licensed to lower blood glucose in diabetic patients, has an effect on psoriasis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005505-51-IE	Nicht E1
(458)	EUCTR2012-005660-98-SE	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. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005660-98-SE	Nicht E5
(459)	EUCTR2013-001240-64-DK	Effect of intact GLP-1 (7-36) and GLP-1 metabolite (9-36) on coronary microvascular function in adults with prediabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001240-64-DK	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(460)	EUCTR2013-001473-24-GB	An Individualized treatment approach for older patients: A randomized, controlled study in type 2 diabetes Mellitus - IMPERIUM. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001473-24-GB	Nicht E7
(461)	EUCTR2013-001764-35-DE	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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001764-35-DE	Nicht E2
(462)	EUCTR2013-003356-21-DE	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 combination with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) after an oral glucose tolerance test. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003356-21-DE	Nicht E6
(463)	EUCTR2013-003698-82-HU	A clinical trial to test if the combination of ertugliflozin with Sitagliptin is safe and effective when compared to ertugliflozin alone and Sitagliptin alone in patients with Type 2 Diabetes whose sugar levels are not well controlled by their current treatment with Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003698-82-HU	Nicht E3
(464)	EUCTR2013-004275-12-GR	A study in Type 2 Diabetes Mellitus patients receiving blinded study drug to test a new study medication. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004275-12-GR	Nicht E3
(465)	EUCTR2013-004333-33-GB	Shockwave treatment for heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004333-33-GB	Nicht E1
(466)	EUCTR2013-005570-22-SE	Comparison between three different DPP-4 inhibitors on blood sugar and islet and gut hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005570-22-SE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(467)	EUCTR2014-001941-25-DK	Pilot Study with Treatment of Short Bowel Syndrome Patients with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor, Sitagliptin (Januvia®). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001941-25-DK	Nicht E1
(468)	EUCTR2014-002685-70-SE	Study of the counter-regulation to hypoglycemia during treatment with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002685-70-SE	Nicht E6
(469)	EUCTR2014-003532-39-NL	The effect of the diabetes medication sitagliptin on brown fat and whole-body metabolism in men with overweight and impaired glucose tolerance (or 'pre-diabetes'). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003532-39-NL	Nicht E1
(470)	EUCTR2014-003583-20-DE	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003583-20-DE	Nicht E1
(471)	EUCTR2014-003792-34-DE	RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003792-34-DE	Nicht E6
(472)	EUCTR2015-001086-50-DK	Treatment of blood sugar variations in patients with prior gastric bypass surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001086-50-DK	Nicht E1
(473)	EUCTR2015-001351-71-DE	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001351-71-DE	Nicht E3
(474)	EUCTR2015-002417-29-LV	Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Nicht E2
(475)	IRCT2015102824768N1	Effect of sitagliptin and glibenclamide on treatment diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015102824768N1	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(476)	ISRCTN3341 4972	Mechanisms of action of hypoglycemic drugs in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN33414972	Nicht E7
(477)	ISRCTN7864 9100	A study investigating the effects of sitagliptin on heart muscle performance in patients with heart disease and diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78649100	Nicht E6
(478)	ISRCTN9154 0163	MASTERMIND: Understanding individual variation in treatment response in type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91540163	Nicht E6
(479)	JPRN- JapicCTI- 060292	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study - Metformin add-on Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060292	Nicht E2
(480)	JPRN- JapicCTI- 060293	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study - Glimepiride add-on Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060293	Nicht E2
(481)	JPRN- JapicCTI- 060294	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study - Long-term Treatment Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060294	Nicht E5
(482)	JPRN- JapicCTI- 111668	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial -Rapid-acting Insulin Secretagogue Add-on Study in Patients with Type 2 Diabetes-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111668	Nicht E2
(483)	JPRN- JapicCTI- 121767	MK-0431A/ONO-5435A Phase III Clinical Trial -Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121767	Nicht E2
(484)	JPRN- JapicCTI- 121780	Long-term study on combinational therapy of SMP-508 with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121780	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(485)	JPRN-JapicCTI-121813	Drug-drug interaction study of SMP-508 and sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121813	Nicht E1
(486)	JPRN-JapicCTI-163136	A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, add-on study of DS-8500a in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus receiving sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163136	Nicht E2
(487)	JPRN-JMA-IIA00036	The effects of sitagliptin on lipid and glucose metabolism. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00036	Nicht E7
(488)	JPRN-JMA-IIA00044	Prospective observation study of Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00044	Nicht E5
(489)	JPRN-UMIN000002978	The evaluation of insulin secretion pattern on Japanese type 2 diabetes under the usage of DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002978	Nicht E6
(490)	JPRN-UMIN000003057	A study on efficacy and safety of a DPP-IV inhibitor in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003057	Nicht E5
(491)	JPRN-UMIN000003170	Effect of miglitol and sitagliptin on incretin levels. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003170	Nicht E3
(492)	JPRN-UMIN000003362	Multi-centered open-label, observational study of Sitagliptin in West Tokyo Area. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003362	Nicht E5
(493)	JPRN-UMIN000003479	The comparative study about the efficacy and safety of alternative DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) inhibitor sitagliptin and the rapid-acting insulin secretagogue (glinide) in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003479	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(494)	JPRN-UMIN000003503	An open label, randomized control study for the comparison of effectiveness between Alfa-Glucosidase inhibitor and Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor in people with type 2 diabetes treated diet therapy and/or single oral hypoglycemic agent. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003503	Nicht E6
(495)	JPRN-UMIN000003563	Intervention of Type 2 DM with Sitagliptin or High dose Metformin Trial in Kobe:INSIGHT-KOBE. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003563	Nicht E3
(496)	JPRN-UMIN000003584	Switching from sulfonylurea to sitagliptin among type 2 diabetic patients in combination with metformin or pioglitazone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003584	Nicht E5
(497)	JPRN-UMIN000003693	Study for prevention of autoimmune non-insulin-dependent diabetes mellitus with sitagliptin (SPAN-S). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003693	Nicht E1
(498)	JPRN-UMIN000003775	Adding of sitagliptin phosphate hydrate to combination therapy with pegylated interferon alpha 2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003775	Nicht E3
(499)	JPRN-UMIN000003953	A group comparison between gliclazide and glimepiride among type 2 diabetic patients using sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003953	Nicht E7
(500)	JPRN-UMIN000003989	Effects of sitagliptin addition versus sulfonylurea intensification on beta cell function in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea: a randomized, multicenter, open-label trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003989	Nicht E2
(501)	JPRN-UMIN000004121	Research into the effects of sitagliptin on blood sugar control in patients with type2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004121	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(502)	JPRN-UMIN000004236	The effects of sitagliptin as a DPP-IV inhibitor on vascular endothelial and autonomic nerve functions in patients with type II diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004236	Nicht E5
(503)	JPRN-UMIN000004490	Program of vascular evaluation under glucose control by DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004490	Nicht E3
(504)	JPRN-UMIN000004645	A comparative study of Sitagliptin- Glimperide combinational therapy and Glimperide monotherapy on the patients with diabetes mellitus after pancreatic biliary diseases including malignant disorders related subtotal pancreatectomy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004645	Nicht E2
(505)	JPRN-UMIN000004656	Serum PAI-1 levels in type 2 diabetic patients on sitagliptin treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004656	Nicht E5
(506)	JPRN-UMIN000004657	The effect of sitagliptin on serum PAI-1 concentration in type 2 diabetic patient. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004657	Nicht E5
(507)	JPRN-UMIN000004670	Evaluation of the efficacy in exchanging Mitiglinide for Sitagliptin in good control type2 diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004670	Nicht E5
(508)	JPRN-UMIN000004674	Examine the comparative availability of DPP-4 Inhibitor versus Alfa-glycosidase inhibitor for the type 2 diabetic patient who was treated with Sulfonylurea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004674	Nicht E6
(509)	JPRN-UMIN000004675	Examine the comparative availability of DPP-4 Inhibitor versus Alfa-glycosidase inhibitor for the type 2 diabetic patient who was treated with Pioglitazone or Metohormine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004675	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(510)	JPRN-UMIN000004716	Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004716	Nicht E3
(511)	JPRN-UMIN000004744	Comparison of 24-hour glycemic excursions in patients with type 2 diabetes receiving additional anti-diabetic agents, acarbose versus sitagliptin, by using continuous glucose monitoring (CGM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004744	Nicht E5
(512)	JPRN-UMIN000004791	The effect of sitagliptin on insulin secretion in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004791	Nicht E7
(513)	JPRN-UMIN000004834	Collaborative study for Hyperglycemic patients by Pitavastatin Intervention. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004834	Nicht E2
(514)	JPRN-UMIN000004881	DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4) inhibitor Sitagliptin Phosphate Hydrate study to the inhibition of extension atherosclerosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004881	Nicht E1
(515)	JPRN-UMIN000004916	Jikei Sitagliptin vs Alpha-glucosidase inhibitor treatment Research by CGM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004916	Nicht E3
(516)	JPRN-UMIN000004955	Comparison of the effect on vascular endothelial function and systemic metabolism in type 2 diabetic patients between sitagliptin and glimepiride -prospective randomized controlled trial-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004955	Nicht E7
(517)	JPRN-UMIN000004970	Randomised, parallel-group trial to compare the efficacy and safety of GLP-1 analogue: liraglutide and DPP-4 inhibitor: sitagliptin as combination therapy in subjects with type 2 diabetes using sulfonylurea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004970	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(518)	JPRN-UMIN000004985	The effect of sitagliptin on pancreatic beta-cell protection for the type 2 diabetic patients treated with sulfonylurea : a prospective randomized, multicenter, open-label, comparative study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004985	Nicht E2
(519)	JPRN-UMIN000005013	Okayama prospective observational study for the Effect by Sitagliptin on obese type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005013	Nicht E5
(520)	JPRN-UMIN000005076	Sitagliptin Use and its Continuous Glycemic Control Effects in Japanese patients with type 2 diabetes in Saitama. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005076	Nicht E5
(521)	JPRN-UMIN000005178	Efficacy of Sitagliptin added to sulfonylurea in subjects with poorly controlled type 2 diabetes (STRICT-1). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005178	Nicht E2
(522)	JPRN-UMIN000005253	Effect of Metformin on the esRAGE levels in type 2 diabetic patients: the Metformin Sitagliptin Randomized Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005253	Nicht E3
(523)	JPRN-UMIN000005283	Effect of DPP-4 inhibitor on insulin secretion and insulin sensitivity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005283	Nicht E6
(524)	JPRN-UMIN000005291	The long-term efficacy and safety of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, in patients with type 2 diabetes, who had been treated with a glinid. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005291	Nicht E5
(525)	JPRN-UMIN000005337	The effect on the renal functions and blood pressure of DPP-4 Inhibitor for the type 2 diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005337	Nicht E5
(526)	JPRN-UMIN000005376	Comparison of effect of sitagliptin and nateglinide on postprandial glucose level and secretion of insulin and glucagon after meal tolerance test in early type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005376	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(527)	JPRN-UMIN000005415	Japan Prospective Long Term Clinical Trial in Type 2 Diabetes Patients with Sulfonyl Urea and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005415	Nicht E5
(528)	JPRN-UMIN000005460	Efficacy of Sitagliptin on glycaemic control in drug naïve patients with type 2 diabetes (STRICT-2). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005460	Nicht E6
(529)	JPRN-UMIN000005471	Comparison of efficacy between DPP-4 inhibitor up-titration vs addition of acarbose in T2DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005471	Nicht E6
(530)	JPRN-UMIN000005498	Sitagliptin Add-on to Sulfonylurea Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005498	Nicht E5
(531)	JPRN-UMIN000005499	Sitagliptin BOT study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005499	Nicht E5
(532)	JPRN-UMIN000005517	JIKEI mitigulinide vs sitagliptin study on glycemic variance using continuous glucose monitoring. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005517	Nicht E3
(533)	JPRN-UMIN000005627	Effects of sitagliptin and vildagliptin on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes -prospective open-label controlled study-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005627	Nicht E5
(534)	JPRN-UMIN000005663	Multicenter observational study of the efficacy of sitagliptin in patients at high risk of cardiovascular disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005663	Nicht E5
(535)	JPRN-UMIN000005666	Effect of sitagliptin on ectopic fat accumulation and glucose metabolism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005666	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(536)	JPRN-UMIN000005681	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of sitagliptin and alogliptin on postprandial glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005681	Nicht E3
(537)	JPRN-UMIN000005682	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of sitagliptin and voglibose on postprandial glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005682	Nicht E6
(538)	JPRN-UMIN000005769	Usefulness of sitagliptin for type 2 diabetes patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005769	Nicht E5
(539)	JPRN-UMIN000005994	Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a multicentre observational study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005994	Nicht E5
(540)	JPRN-UMIN000006004	The investigation of the predictable markers of Sitagliptin effect on glycemic control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006004	Nicht E5
(541)	JPRN-UMIN000006098	The study to explore the effects of miglitol and sitagliptin on the responses of active gastric inhibitory polypeptide responses and the changes in body weight and visceral fat mass in type 2 diabetic patients with obesity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006098	Nicht E3
(542)	JPRN-UMIN000006213	Effect of sitagliptin on the rate of gastric emptying. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006213	Nicht E1
(543)	JPRN-UMIN000006217	Difference in effect on post-meal lipid, proinsulin, GIP and GLP-1 between Sitagliptin, Vildagliptin and Alogliptin in T2DM using DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006217	Nicht E6
(544)	JPRN-UMIN000006278	Comparison of effectiveness of sitagliptin and nateglinide in type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006278	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(545)	JPRN-UMIN000006401	Effect of sitagliptin on insulin secretion and glucose metabolism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006401	Nicht E5
(546)	JPRN-UMIN000006432	Early treatment of glucose toxicity with sitagliptin prevent progression of arteriosclerosis in cardiovascular disease patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006432	Nicht E3
(547)	JPRN-UMIN000006511	Effects of sitagliptin and sulfonylurea on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes fairly or poorly controlled with oral agents including sulfonylurea : a prospective randomized, multicenter, open-label trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006511	Nicht E2
(548)	JPRN-UMIN000006577	JIKEI Comparing of Alogliptin and Sitagliptin Trial with continuous glucose monitoring. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006577	Nicht E3
(549)	JPRN-UMIN000006630	Compare the add-on effects in glycemic control and durability of sitagliptin and alfa-glucosidase inhibitor uncontrolled with metformin monotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006630	Nicht E2
(550)	JPRN-UMIN000006799	Comparison of DPP-4 inhibitor, sitagliptin and nateglinide, and liraglutide and exenatide in type 2 diabetes: a CGM based-study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006799	Nicht E6
(551)	JPRN-UMIN000006836	Role of Diabetes in heart failure with preserved left ventricular function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006836	Nicht E3
(552)	JPRN-UMIN000006959	The efficacy of GLP-1 receptor agonist on glycemic control in type 2 diabetes with inadequate DPP-4 inhibitor therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006959	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(553)	JPRN-UMIN000007009	Liraglutide versus insulin detemir , the effective switch from intensive insulin therapy to the once-daily injection in patients with well controlled type 2 diabetes : a randomized controlled trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007009	Nicht E2
(554)	JPRN-UMIN000007051	Switch to oral hypoglycemic agent therapy from insulin injection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007051	Nicht E3
(555)	JPRN-UMIN000007056	Multicenter, randomized, crossover clinical trial comparing the effects of Alogliptin and Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007056	Nicht E6
(556)	JPRN-UMIN000007075	Efficacy of the combined therapy of sitagliptin and insulin in japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007075	Nicht E5
(557)	JPRN-UMIN000007078	Comparative study of sitagliptin, vildagliptin and alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and/or sulfonyleurea: a randomized, open labeled trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007078	Nicht E3
(558)	JPRN-UMIN000007106	Trial of Atheroma Regression Evaluated with Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound by administering Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007106	Nicht E7
(559)	JPRN-UMIN000007340	Sitagliptin Acute Coronary Syndrome Randomised Investigation Registry. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007340	Nicht E3
(560)	JPRN-UMIN000007396	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007396	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(561)	JPRN-UMIN000007472	Comparison of Sitagliptin vs Conventional therapy On Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007472	Nicht E7
(562)	JPRN-UMIN000007477	Study on usefulness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007477	Nicht E5
(563)	JPRN-UMIN000007487	Blood-Glucose reduction in Type 2 Diabetes Patients when using two different DPP-4, alogliptin or sitagliptin during 52-week administration. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007487	Nicht E3
(564)	JPRN-UMIN000007687	Jikei-Vildagliptin and sitagliptin with CGM TO Real blood glucose control In type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007687	Nicht E6
(565)	JPRN-UMIN000007706	Research study of sitagliptin and miglitol on type 2 diabetes patients during insulin administration. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007706	Nicht E2
(566)	JPRN-UMIN000007900	Effect of Sitagliptin on Plaques and Cardiac Function following ACS. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007900	Nicht E3
(567)	JPRN-UMIN000007926	Study of Sitagliptin Treatment for Glycemic Control and Prevention of GAD-Ab Positive Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus in Osaka. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007926	Nicht E2
(568)	JPRN-UMIN000008155	Effect of DPP-4 inhibitor or Metformin on insulin therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008155	Nicht E2
(569)	JPRN-UMIN000008274	Comparison of the effects of sitagliptin and mitiglinide/voglibose fixed-dose combination tablets on glucose metabolism in patients with uncontrolled type-2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008274	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(570)	JPRN-UMIN000008344	The impact of DPP-4 inhibitor on daily glucose profile and coronary plaque character in diabetic patients with coronary artery disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008344	Nicht E3
(571)	JPRN-UMIN000008474	Effect of repaglinide or sitagliptin upon glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008474	Nicht E3
(572)	JPRN-UMIN000008692	Study of the combination use effect of DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008692	Nicht E6
(573)	JPRN-UMIN000008804	Influence of soluble CD26 to the improvement of blood glucose by Dipeptidyl peptidase-4 inhibitory drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008804	Nicht E5
(574)	JPRN-UMIN000008806	The effects of a DPP4 inhibitor on endothelial function in diabetic patients with coronary artery disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008806	Nicht E5
(575)	JPRN-UMIN000008815	The effect of DPP-4 inhibitor on pancreatic beta cell function and renal function in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008815	Nicht E2
(576)	JPRN-UMIN000008884	A Step therapy by a premixed insulin therapies in poor control with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008884	Nicht E2
(577)	JPRN-UMIN000009332	Impact of Sitagliptin on Diabetes Mellitus in Japanese elderly patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009332	Nicht E5
(578)	JPRN-UMIN000009502	Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009502	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(579)	JPRN-UMIN000009525	Clinical study on glycemic excursion improvements with a DPP-4 inhibitor and a glinide in patients with type 2 diabetic mellitus - a comparative efficacy analysis using continuous glucose monitoring (CGM) -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009525	Nicht E2
(580)	JPRN-UMIN000009544	Comparison of efficacy of sitagliptin dose-up and that of glimepiride dose-up in Japanese subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on combination therapy with sitagliptin and glimepiride. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009544	Nicht E2
(581)	JPRN-UMIN000009908	In combination therapy with insulin and DPP-4 inhibitor sitagliptin Study of efficacy and safety. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009908	Nicht E5
(582)	JPRN-UMIN000009948	Effect of sitagliptin on vascular endothelial function in Type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009948	Nicht E2
(583)	JPRN-UMIN000009950	Effect of Sitagliptin And Miglitol on Insulin Therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009950	Nicht E2
(584)	JPRN-UMIN000009981	The effect of single administration of alpha-glucosidase inhibitors or sitagliptin on glucose metabolism and gut-derived hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009981	Nicht E6
(585)	JPRN-UMIN000009988	Effects of repaglinide and sitagliptin on daily glucose swing and endothelial function: an open-label parallel-group randomized trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009988	Nicht E6
(586)	JPRN-UMIN000010051	Combined efficacy of DPP-4 inhibitor in type 2 diabetic patients in the medical treatment of Sulfonylurea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010051	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(587)	JPRN-UMIN000010157	Efficacy and safety of sitagliptin as add-on therapy to multiple daily insulin injections therapy in inadequately controlled Japanese subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010157	Nicht E5
(588)	JPRN-UMIN000010199	Comparison of vildagliptin versus sitagliptin in combination with insulin using continuous glucose monitoring - prospective, randomized, open-label study -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010199	Nicht E2
(589)	JPRN-UMIN000010211	Effect of high-dose DPP-4 inhibitor or single-dose rapid-acting insulin on glycemic control in type 2 diabetic patients treated with regular-dose DPP-4 inhibitor and long-acting insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010211	Nicht E2
(590)	JPRN-UMIN000010376	Sitagliptin Trial For Safety And Efficacy In Elderly Patients With Moderately Controlled Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010376	Nicht E7
(591)	JPRN-UMIN000010397	Effect of combination therapy with DPP-4 inhibitor and omega 3-fatty acid on glycemic control in type2 diabetes with dyslipidemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010397	Nicht E6
(592)	JPRN-UMIN000010645	Active GLP-1 as prediction Factor of Effect of Sitagliptin on patients with Type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010645	Nicht E5
(593)	JPRN-UMIN000010871	The effects of sitagliptin on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010871	Nicht E3
(594)	JPRN-UMIN000010998	Comparison between the clinical efficacy of linagliptin and sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010998	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(595)	JPRN-UMIN000011101	The inhibitory effects of the DPP-4 inhibitor for progression of diabetic nephropathy, in the patients with type 2 diabetes in Japan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011101	Nicht E5
(596)	JPRN-UMIN000011117	The effect of sitagliptin or alogliptin on blood glucose levels and vascular endothelial function in type2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011117	Nicht E6
(597)	JPRN-UMIN000011189	The effect of Sitagliptin on the acute insulin response in the meal tolerance test in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011189	Nicht E6
(598)	JPRN-UMIN000011243	Comparison of the hypoglycemic effect of sitagliptin versus the combination of mitiglinide and voglibose in drug-na¨ve Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011243	Nicht E6
(599)	JPRN-UMIN000011263	Impact of Sitagliptin on the Progression of Coronary Atherosclerosis in Diabetes Patients with Angina Pectoris. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011263	Nicht E3
(600)	JPRN-UMIN000011346	Insulin combined with the DPP-4 inhibitor sitagliptin for diabetes: evaluation study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011346	Nicht E5
(601)	JPRN-UMIN000011420	Add-on or switch to repaglinide for type 2 diabetes with sitagliptin: Randomized controlled open-labelled trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011420	Nicht E2
(602)	JPRN-UMIN000011788	The efficacy of DPP-4 inhibitors and alpha glucosidase inhibitors for type 2diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011788	Nicht E5
(603)	JPRN-UMIN000011864	Comparison of effects of a DPP-4 inhibitor and an alpha-glucosidase inhibitor on visceral fat and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011864	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(604)	JPRN-UMIN000011894	Sitagliptin Utilization in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease for Improving Cardiovascular Outcomes (SUPERIOR study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011894	Nicht E3
(605)	JPRN-UMIN000012068	DIrect Effect of DPP-4 inhibitor on HbA1c levels and Renal Dysfunction. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012068	Nicht E3
(606)	JPRN-UMIN000012110	Clinical Characteristics of Japanese Type 2 Diabetic Patients Responsive to Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012110	Nicht E5
(607)	JPRN-UMIN000012137	Comparison study between sitagliptin and vildagliptin on the glucose fluctuation and endothelial function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012137	Nicht E3
(608)	JPRN-UMIN000012174	The effect of sitagliptin on circadian rhythm in blood glucose using CGM (continuous glucose monitoring) in the elderly patients with diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012174	Nicht E5
(609)	JPRN-UMIN000012209	Assessment of medical treatment of diabetes on comorbid diastolic left-ventricular dysfunction observed by cardiac MRI in diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012209	Nicht E3
(610)	JPRN-UMIN000012490	Effect of Sitagliptin on Myocardial function in type-2 diabetic patients complicated by congestive heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012490	Nicht E5
(611)	JPRN-UMIN000012513	The improvement effect of liver dysfunction and inhibitory effect of fibrosis marker by sitagliptin or repaglinide treatment for fatty liver(liver dysfunction) patients with type2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012513	Nicht E3
(612)	JPRN-UMIN000012642	Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012642	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(613)	JPRN-UMIN000012735	Effects of sitagliptin on daily glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetic outpatients inadequately controlled with insulin therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012735	Nicht E5
(614)	JPRN-UMIN000012914	Investigation of incretin's effect using clamp method. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012914	Nicht E5
(615)	JPRN-UMIN000013023	Effects of monounsaturated fatty acid and sitagliptin on insulin secretion and endothelial function (EMSIE study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013023	Nicht E6
(616)	JPRN-UMIN000013212	Impact on the Estimated Prohormone Convertase Enzyme Activity (PC1/3 and 2) in Japanese Type 2 Diabetes Treated with Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013212	Nicht E5
(617)	JPRN-UMIN000013218	Effects of Sitagliptin on Glycemic Control and Lipoprotein Metabolism (GLORIA). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013218	Nicht E5
(618)	JPRN-UMIN000013244	Effects of miglitol on glucose metabolism and gut-derived hormones in type 2 diabetes who lose response to sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013244	Nicht E5
(619)	JPRN-UMIN000013356	Effects of DPP4 inhibitor, sitagliptin or Sulfonylurea on intrahepatic adipose mass and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes accompanied by fatty liver : a prospective randomized, open-label trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013356	Nicht E7
(620)	JPRN-UMIN000013509	Effects of combination therapy with sitagliptin and metformin on glycemic control-related factor, beta-cell function, lipid profile, and kidney function in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013509	Nicht E5
(621)	JPRN-UMIN000013827	Efficacy of combination therapy of sitagliptin and low-dose glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with high-dose glimepiride. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013827	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(622)	JPRN-UMIN000014014	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation Extension Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014014	Nicht E5
(623)	JPRN-UMIN000014139	Comparison of efficacy and safety of sitagliptin or ipragliflozin in type 2 diabetic patients with insulin therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014139	Nicht E2
(624)	JPRN-UMIN000014467	Research of second line anti-diabetes drug for patients with Type-2 diabetes who received Sitagliptin as first line. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014467	Nicht E2
(625)	JPRN-UMIN000014738	A randomized and comparative study of ipragliflozin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014738	Nicht E6
(626)	JPRN-UMIN000015033	Comparison of DPP-4 Inhibitors versus Dapagliflozin in combination with insulin using continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus -prospective randomized controlled trial-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	Nicht E2
(627)	JPRN-UMIN000015685	Investigation of the impact of DPP-4 inhibition on serum brain natriuretic peptide level of diabetic patients with congestive heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015685	Nicht E5
(628)	JPRN-UMIN000015873	Comparison of SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors for diabetic macular edema. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015873	Nicht E6
(629)	JPRN-UMIN000016072	The renoprotective effect and safety of a DPP-4 inhibitor, Sitagliptin, in type 2 diabetic patients with a renal dysfunction when changed from other DPP-4 inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016072	Nicht E5
(630)	JPRN-UMIN000016645	Prospective Observational study of Sitagliptin in Subjects with type 2 Diabetes and Chronic Renal Failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016645	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(631)	JPRN-UMIN000017180	The effects of Teneeligliptin on endothelial function in type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017180	Nicht E3
(632)	JPRN-UMIN000017566	Comparison of sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017566	Nicht E7
(633)	JPRN-UMIN000017861	Assessment in patients with Type 2 diabetes mellitus in addition to cOronary artery disease after Percutaneous cOronary intervention with regard to Sitagliptin-induced cOronary plaque Regression (TOP-SCORE). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017861	Nicht E3
(634)	JPRN-UMIN000018364	Randomized comparative study of ipragliflozin combination therapy and sitagliptin combination therapy in patients with type 2 diabetes administrating metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018364	Nicht E2
(635)	JPRN-UMIN000018740	Effects of exenatide extended-release in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018740	Nicht E3
(636)	JPRN-UMIN000019033	Comparison of glycemic variations in Japanese patients with type 2 diabetes, between metformin high dose group and combination of metformin and sitagliptin or linagliptin group as assessed by continuous glucose monitoring (CGM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019033	Nicht E2
(637)	JPRN-UMIN000019154	Study on the effects of sitagliptin on glycemic control in newly treated or uncontrolled patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019154	Nicht E5
(638)	JPRN-UMIN000019867	Efficacy of Sitagliptine on Bone and Mineral Metabolism:S-BMM study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019867	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(639)	JPRN-UMIN000020968	The clinical study to explore the effects of DPP-4 inhibitors on responses of lipid. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020968	Nicht E3
(640)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086502	Nicht E2
(641)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086515	Nicht E2
(642)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087516	Nicht E3
(643)	NCT00094757	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094757	Nicht E3
(644)	NCT00094770	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094770	Nicht E2
(645)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00095056	Nicht E3
(646)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00103857	Nicht E2
(647)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00106704	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(648)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127192	Nicht E6
(649)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289848	Nicht E6
(650)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00305604	Nicht E3
(651)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337610	Nicht E2
(652)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARγ Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00350779	Nicht E2
(653)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363519	Nicht E2
(654)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363844	Nicht E5
(655)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363948	Nicht E2
(656)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00364377	Nicht E6
(657)	NCT00371007	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371007	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(658)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372060	Nicht E2
(659)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00395343	Nicht E2
(660)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397631	Nicht E2
(661)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411411	Nicht E6
(662)	NCT00411554	A Study of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Diet/Exercise Therapy (0431-054)(COMPLETED). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411554	Nicht E6
(663)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00418366	Nicht E5
(664)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420511	Nicht E3
(665)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00425490	Nicht E6
(666)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449930	Nicht E3
(667)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00451113	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(668)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466518	Nicht E5
(669)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00477581	Nicht E6
(670)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481663	Nicht E3
(671)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482729	Nicht E2
(672)	NCT00484419	Effects of Colesevelam HCl, Rosiglitazone, Sitagliptin on Control of Blood Glucose and Lipids in Type 2 Diabetes Patients Whose Blood Glucose Isn't Completely Controlled With Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00484419	Nicht E6
(673)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501657	Nicht E1
(674)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511108	Nicht E6
(675)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532935	Nicht E2
(676)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541229	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(677)	NCT00541450	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK0431A in Comparison to a Commonly Used Medication in Patients With Type 2 Diabetes (0431-068)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541450	Nicht E3
(678)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541775	Nicht E6
(679)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545584	Nicht E3
(680)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551590	Nicht E6
(681)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616811	Nicht E3
(682)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627744	Nicht E6
(683)	NCT00631488	A Study to Test the Effectiveness and Safety of MK0893 in Combination With Other Drugs Used to Treat Type 2 Diabetes (0893-015). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631488	Nicht E6
(684)	NCT00637273	A Study to Compare the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly to Those of Sitagliptin and Pioglitazone, in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Metformin (DURATION - 2). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637273	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(685)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642278	Nicht E6
(686)	NCT00642798	An Open-Label, Single- & Multiple-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of Sitagliptin 100 mg in Healthy Chinese Adult Subjects (0431-108)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642798	Nicht E1
(687)	NCT00650143	Sitagliptin Plus Granulocyte-colony Stimulating Factor in Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650143	Nicht E6
(688)	NCT00652509	Journey for Control of Diabetes Study (0431-111). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00652509	Nicht E2
(689)	NCT00657280	Study of the Effect of Sitagliptin on Glucose (Sugar) Metabolism in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00657280	Nicht E5
(690)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659711	Nicht E6
(691)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660075	Nicht E6
(692)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673894	Nicht E6
(693)	NCT00676338	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 (DURATION-4). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00676338	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(694)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683735	Nicht E3
(695)	NCT00684528	A Double-Blind, Randomized, Active-Comparator (Metformin) Controlled, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Strategy to Start Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Janumet™ Compared to Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684528	Nicht E3
(696)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686634	Nicht E2
(697)	NCT00696826	A Study of MK0431 in Patients With Hepatic Insufficiency (0431-017)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696826	Nicht E6
(698)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696982	Nicht E5
(699)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699322	Nicht E6
(700)	NCT00701090	A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090	Nicht E2
(701)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704132	Nicht E6
(702)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721552	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(703)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00722371	Nicht E2
(704)	NCT00729326	Comparison of the Effect of Exenatide Versus Sitagliptin on 24-hour Average Glucose in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin or a Thiazolidinedione. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729326	Nicht E6
(705)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730275	Nicht E6
(706)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732121	Nicht E6
(707)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474	Nicht E2
(708)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00740363	Nicht E6
(709)	NCT00747383	How Improvement in Control of Diabetes Influences the Production of a Hormone Produced in the Gut Which Improves the Release and Action of Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747383	Nicht E1
(710)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758069	Nicht E6
(711)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760344	Nicht E6
(712)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00766441	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(713)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768651	Nicht E6
(714)	NCT00770081	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (28-week Extension Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770081	Nicht E3
(715)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional β -Cell Mass. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775684	Nicht E1
(716)	NCT00783549	A Study in Healthy Volunteers of Single Doses of Orally Administered Investigational Product to Investigate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783549	Nicht E1
(717)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (MK-0431-082). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790205	Nicht E3
(718)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790348	Nicht E5
(719)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795275	Nicht E5
(720)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00806520	Nicht E5
(721)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813228	Nicht E1
(722)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813995	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(723)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820573	Nicht E6
(724)	NCT00830076	A Study of the Effects of Co-Administration of Sitagliptin (MK-0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (MK-0431-110). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830076	Nicht E6
(725)	NCT00832390	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin in Recently Diagnosed, Naive Type 2 Diabetics With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (0431-158). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832390	Nicht E2
(726)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832624	Nicht E5
(727)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833027	Nicht E5
(728)	NCT00837577	MK0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial -Add-on to Voglibose Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-104). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837577	Nicht E6
(729)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837759	Nicht E1
(730)	NCT00838903	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903	Nicht E2
(731)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842556	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(732)	NCT00847080	Treatment With Sitagliptin for Reactive Hypoglycemia Secondary to Dysinsulinism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847080	Nicht E6
(733)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00854035	Nicht E3
(734)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	Nicht E2
(735)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00860288	Nicht E2
(736)	NCT00870194	A Comparison of Adding Exenatide With Switching to Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control With Sitagliptin Plus Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870194	Nicht E6
(737)	NCT00871507	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (Explores What the Body Does to the Drug), and Pharmacodynamics (Explores What a Drug Does to the Body) of JNJ-38431055 in Volunteers With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871507	Nicht E6
(738)	NCT00875394	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin Added to the Regimen of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (0431-189). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875394	Nicht E3
(739)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885352	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(740)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885638	Nicht E1
(741)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888238	Nicht E1
(742)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901979	Nicht E6
(743)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00929201	Nicht E6
(744)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936663	Nicht E3
(745)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939939	Nicht E6
(746)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00944450	Nicht E1
(747)	NCT00947011	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947011	Nicht E1
(748)	NCT00957060	Superiority of Glimperide Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957060	Nicht E1
(749)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958269	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(750)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960453	Nicht E1
(751)	NCT00961480	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Co-administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-095). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961480	Nicht E1
(752)	NCT00961857	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Concomitant Administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-048). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961857	Nicht E1
(753)	NCT00964184	Phenotypic and Genetic Correlates of Diabetes (Non-Type 1) in Young Non-Obese Asian Indians in North India and A Study to Evaluate the Efficacy of Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) in a Sub-group of the Study Population. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964184	Nicht E6
(754)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00967798	Nicht E1
(755)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00968006	Nicht E6
(756)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00969566	Nicht E5
(757)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971659	Nicht E6
(758)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975052	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(759)	NCT00976261	A 2-Part Trial in Subjects With Type 2 Diabetes and in Healthy Subjects to Evaluate GSK1614235, a New Glucose Lowering Drug to Treat Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976261	Nicht E6
(760)	NCT00976937	24-week Study Comparing Lixisenatide to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 Years. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976937	Nicht E2
(761)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978796	Nicht E1
(762)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984867	Nicht E3
(763)	NCT00993187	Efficacy and Safety of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination (FDC) Compared to Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-202). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993187	Nicht E2
(764)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998686	Nicht E3
(765)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006018	Nicht E1
(766)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01028391	Nicht E2
(767)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034111	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(768)	NCT01035879	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MBX-2982 Administered Daily for 4 Weeks as Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01035879	Nicht E6
(769)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038648	Nicht E1
(770)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01046110	Nicht E3
(771)	NCT01054118	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Doses of JNJ-38431055, Sitagliptin, and Co-administration of JNJ-38431055 and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054118	Nicht E1
(772)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059825	Nicht E6
(773)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01062048	Nicht E5
(774)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065766	Nicht E5
(775)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01073826	Nicht E3
(776)	NCT01076075	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076075	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(777)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076088	Nicht E3
(778)	NCT01089790	Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01089790	Nicht E3
(779)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01092663	Nicht E6
(780)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093651	Nicht E1
(781)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093794	Nicht E1
(782)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095991	Nicht E6
(783)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096277	Nicht E6
(784)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098539	Nicht E3
(785)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01099618	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(786)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100125	Nicht E3
(787)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106677	Nicht E2
(788)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106690	Nicht E2
(789)	NCT01119846	A Study in Type 2 Diabetics of Single and Multiple Doses of Orally Administered GSK1292263 to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119846	Nicht E6
(790)	NCT01128621	A Study in Type 2 Diabetic Subjects on Stable Metformin Therapy to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Co-administering Single and Multiple Oral Doses of GSK1292263. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128621	Nicht E6
(791)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131182	Nicht E6
(792)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137812	Nicht E2
(793)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140438	Nicht E1
(794)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155284	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(795)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159847	Nicht E1
(796)	NCT01169090	A Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy of Various Doses of SK-0403 Versus Placebo and Sitagliptin 100 mg in Patients Not Well-Controlled on Metformin Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169090	Nicht E6
(797)	NCT01177384	Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Acarbose Monotherapy (MK-0431-130). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177384	Nicht E2
(798)	NCT01183104	START-J: SiTAGliptin in eldeRly Trial in Japan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183104	Nicht E2
(799)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01186562	Nicht E1
(800)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193296	Nicht E6
(801)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195090	Nicht E3
(802)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227460	Nicht E1
(803)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235819	Nicht E1
(804)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257464	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(805)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260246	Nicht E3
(806)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269996	Nicht E2
(807)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272583	Nicht E1
(808)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01278485	Nicht E2
(809)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01285076	Nicht E2
(810)	NCT01296412	Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296412	Nicht E2
(811)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316835	Nicht E5
(812)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332370	Nicht E5
(813)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01334229	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(814)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336322	Nicht E1
(815)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336738	Nicht E6
(816)	NCT01337440	Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Added to the DPP-4 Inhibitor in People With Type 2 Diabetes and Chronic Liver Diseases. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01337440	Nicht E2
(817)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338870	Nicht E6
(818)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01340768	Nicht E6
(819)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341717	Nicht E2
(820)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341795	Nicht E6
(821)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342939	Nicht E1
(822)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354990	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(823)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357135	Nicht E5
(824)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357148	Nicht E5
(825)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374568	Nicht E6
(826)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01376323	Nicht E6
(827)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378117	Nicht E6
(828)	NCT01405911	Dose Response Finding Study of MK-0431/ONO-5435 in Japanese Subjects With Impaired Glucose Tolerance (MK-0431-105). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405911	Nicht E6
(829)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888	Nicht E6
(830)	NCT01409213	A Study of the Current Medical Practice and Outcomes in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in an Office Setting (MK-0431-199). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409213	Nicht E5
(831)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01413542	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(832)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414920	Nicht E6
(833)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01422590	Nicht E6
(834)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441232	Nicht E6
(835)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of DPP-4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449747	Nicht E6
(836)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455870	Nicht E2
(837)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455909	Nicht E2
(838)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462266	Nicht E2
(839)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term β -cell Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471808	Nicht E2
(840)	NCT01472367	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-170). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01472367	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(841)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01475461	Nicht E6
(842)	NCT01477853	A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477853	Nicht E6
(843)	NCT01485614	Study to Assess Safety & Efficacy of Sitagliptin as Initial Oral Therapy for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Participants. (MK-0431-083). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485614	Nicht E1
(844)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488279	Nicht E1
(845)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose, Metformin, Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490918	Nicht E2
(846)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512797	Nicht E6
(847)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519674	Nicht E2
(848)	NCT01529541	Efficacy and Safety of CWP-0403 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529541	Nicht E3
(849)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530178	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(850)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545024	Nicht E5
(851)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545388	Nicht E2
(852)	NCT01549964	Comparison of TAK-875 to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549964	Nicht E2
(853)	NCT01552694	Sitagliptin and HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552694	Nicht E6
(854)	NCT01557504	A Study to Assess the Pharmacokinetics and the Ability for Pediatric Participants With Type 2 Diabetes to Swallow MK-0431A XR Tablets (MK-0431A-296). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557504	Nicht E1
(855)	NCT01582308	A Study Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles for Sitagliptin, Saxagliptin and Vildagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-142). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582308	Nicht E6
(856)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588587	Nicht E5
(857)	NCT01590771	A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Sulfonylurea With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-253). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590771	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(858)	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). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590797	Nicht E2
(859)	NCT01602003	Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of LC15-0444 Compared With Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602003	Nicht E2
(860)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619332	Nicht E3
(861)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624116	Nicht E6
(862)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01642108	Nicht E6
(863)	NCT01652729	Comparison Study of the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly Suspension to Sitagliptin and Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652729	Nicht E3
(864)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using “Biphase-Hyperglycemic Clamp”. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Nicht E1
(865)	NCT01678820	A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678820	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(866)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686932	Nicht E6
(867)	NCT01702298	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Sitagliptin/Simvastatin Fixed-dose Combination (FDC) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-312). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702298	Nicht E6
(868)	NCT01703221	MK-3102 Phase III Clinical Trial - Placebo- and Sitagliptin-controlled Monotherapy Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-3102-020). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703221	Nicht E3
(869)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin, Vildagliptin and Saxagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703637	Nicht E6
(870)	NCT01709305	Safety and Efficacy of Glimepiride, Gliclazide, Repaglinide or Acarbose Added to Sitagliptin + Metformin Combination Therapy in Chinese Participants With Diabetes (MK-0431-313). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709305	Nicht E2
(871)	NCT01717911	β-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717911	Nicht E3
(872)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718093	Nicht E1
(873)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741103	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(874)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751321	Nicht E6
(875)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01785043	Nicht E6
(876)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794143	Nicht E1
(877)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824264	Nicht E6
(878)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829464	Nicht E3
(879)	NCT01834274	Comparison of TAK-875 With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01834274	Nicht E3
(880)	NCT01841697	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 Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-026). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841697	Nicht E2
(881)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01845831	Nicht E6
(882)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847144	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(883)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855087	Nicht E5
(884)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859793	Nicht E6
(885)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863147	Nicht E3
(886)	NCT01890629	Effects of Gemigliptin Versus Sitagliptin or Glimepiride With Metformin on Glucose Variability(MAGE, Glucose SD) Patients With Type 2 DM(STABLE Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890629	Nicht E6
(887)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01895569	Nicht E5
(888)	NCT01907854	Efficacy and Safety of Switching From Sitagliptin to Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Not Achieving Adequate Glycaemic Control on Sitagliptin and Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907854	Nicht E2
(889)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928199	Nicht E1
(890)	NCT01930188	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930188	Nicht E2
(891)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933672	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(892)	NCT01936025	A Study to Investigate the Glucose Lowering Effects of Dextromethorphan Alone or in Combination With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) After an Oral Glucose Tolerance Test. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936025	Nicht E6
(893)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951339	Nicht E6
(894)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969357	Nicht E6
(895)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970462	Nicht E1
(896)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984606	Nicht E3
(897)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimperide in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999218	Nicht E2
(898)	NCT02008682	The Efficacy and Safety of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008682	Nicht E2
(899)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015910	Nicht E6
(900)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025907	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(901)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Nicht E3
(902)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048904	Nicht E6
(903)	NCT02077946	A Retrospective Database Assessment of Clinical Effectiveness in Type 2 Diabetes Patients Treated With Liraglutide From Primary Care Centers in Sweden. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077946	Nicht E5
(904)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089438	Nicht E3
(905)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Nicht E2
(906)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02127047	Nicht E5
(907)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130687	Nicht E6
(908)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173457	Nicht E3
(909)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192853	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(910)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200991	Nicht E6
(911)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202161	Nicht E5
(912)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226003	Nicht E2
(913)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250794	Nicht E6
(914)	NCT02254291	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254291	Nicht E3
(915)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256189	Nicht E5
(916)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263677	Nicht E6
(917)	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(918)	NCT02301806	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301806	Nicht E6
(919)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312063	Nicht E6
(920)	NCT02315287	Triple Combination of Metformin, Sitagliptin and Thiazolidinedione in Drug-naïve Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315287	Nicht E2
(921)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318693	Nicht E6
(922)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324010	Nicht E6
(923)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328040	Nicht E6
(924)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoprotein Cholesterol in Diabetes Trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330406	Nicht E3
(925)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338921	Nicht E6
(926)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373865	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(927)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β -cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386943	Nicht E5
(928)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405260	Nicht E3
(929)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443922	Nicht E6
(930)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444364	Nicht E5
(931)	NCT02452632	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452632	Nicht E2
(932)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480465	Nicht E3
(933)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512523	Nicht E6
(934)	NCT02513771	Sitagliptin for Reducing Inflammation and Immune Activation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513771	Nicht E6
(935)	NCT02527993	Treatment of Hypoglycemia Following Gastric Bypass Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527993	Nicht E6
(936)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536248	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(937)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556918	Nicht E5
(938)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564211	Nicht E2
(939)	NCT02577003	Double-blind Ipragliflozin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Sitagliptin (MK-0431J-843). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577003	Nicht E2
(940)	NCT02577016	Double-blind Sitagliptin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Ipragliflozin (MK-0431J-842). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577016	Nicht E3
(941)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607410	Nicht E3
(942)	NCT02623998	Remission Evaluation of Metabolic Interventions in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623998	Nicht E6
(943)	NCT02628392	A Phase2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628392	Nicht E6
(944)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639637	Nicht E6
(945)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647320	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(946)	NCT02653209	TriMaster: Study of a DPP4 Inhibitor, SGLT2 Inhibitor and Thiazolidinedione as Third Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653209	Nicht E3
(947)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655757	Nicht E6
(948)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685345	Nicht E3
(949)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiPtiNa no Diabetes Mellitus TIpO 2). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689362	Nicht E3
(950)	SLCTR/2014/036	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in participants aged 10-17 years with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/036	Nicht E1
(951)	SLCTR/2014/037	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR, a Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Extended-Release Metformin in Pediatric Participants aged 10-17 years With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/037	Nicht E1
(952)	SLCTR/2015/022	Sitagliptin compared to glimepiride on vascular risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2015/022	Nicht E6
EU-CTR			
(953)	2004-000311-26	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 Piogli.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000311-26	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(954)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93	Nicht E2
(955)	2004-000313-19	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431 Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000313-19	Nicht E3
(956)	2004-000867-92	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000867-92	Nicht E3
(957)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16	Nicht E2
(958)	2004-002160-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety of MK-0431 Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002160-22	Nicht E6
(959)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50	Nicht E2
(960)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(961)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001335-22	Nicht E6
(962)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001392-37	Nicht E2
(963)	2006-002488-20	Studio Multicentrico randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'aggiunta di sitagliptin MK 0431 in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in trattamento con me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002488-20	Nicht E2
(964)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002950-32	Nicht E6
(965)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005051-15	Nicht E2
(966)	2006-005101-64	A Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Mechanism of Action of MK-0431/Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005101-64	Nicht E6
(967)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(968)	2006-005931-56	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Initial Therapy With Coadministration of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005931-56	Nicht E2
(969)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000019-27	Nicht E3
(970)	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 Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35	Nicht E2
(971)	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 inadequate glycemic control. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33	Nicht E2
(972)	2007-001771-11	A Phase I Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Efficacy, and Mechanism of Action of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001771-11	Nicht E6
(973)	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 Metformin). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002218-21	Nicht E3
(974)	2007-003808-35	Dose ranging study of S 44497 administered orally once daily for four weeks in type 2 diabetic patients. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, phase II study versus placebo and gli... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003808-35	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(975)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003937-17	Nicht E2
(976)	2007-003963-31	A three months, double-blind, randomized, parallel-group study evaluating the efficacy of sitagliptin (Januvia®) versus placebo on beta-cell function in patients with newly detected glucose abnorm.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003963-31	Nicht E6
(977)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004137-42	Nicht E2
(978)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006074-28	Nicht E6
(979)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Nicht E6
(980)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006693-28	Nicht E6
(981)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007198-21	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(982)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007805-58	Nicht E6
(983)	2007-007865-19	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on vario.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007865-19	Nicht E6
(984)	2008-000300-89	The effects of sitagliptin (Januvia) on myocardial performance in patients with coronary artery disease and diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000300-89	Nicht E5
(985)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000516-32	Nicht E3
(986)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000521-19	Nicht E5
(987)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54	Nicht E6
(988)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000854-11	Nicht E3
(989)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(990)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11	Nicht E2
(991)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001854-42	Nicht E3
(992)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38	Nicht E2
(993)	2008-002607-12	Sitagliptin vs sulphonylurea based treatments in Muslim patients with Type 2 diabetes during Ramadan. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002607-12	Nicht E6
(994)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11	Nicht E2
(995)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003803-30	Nicht E1
(996)	2008-004412-12	A multi-center, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and long-term safety of vildagliptin modified release (MR) as monotherapy in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004412-12	Nicht E2
(997)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(998)	2008-004790-18	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004790-18	Nicht E3
(999)	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 Metformin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	Nicht E2
(1000)	2008-005042-23	Phase II clinic trial for the reduction of time of hematopoietic stem cell engraftment with sitagliptin in patients with multiple myeloma receiving autologous transplantation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005042-23	Nicht E1
(1001)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006317-25	Nicht E6
(1002)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20	Nicht E3
(1003)	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 presentan control glucémico inadecuado. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62	Nicht E6
(1004)	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 patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1005)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41	Nicht E2
(1006)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21	Nicht E3
(1007)	2008-007945-29	Treatment of LADA .. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007945-29	Nicht E1
(1008)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009888-60	Nicht E6
(1009)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22	Nicht E3
(1010)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012663-34	Nicht E2
(1011)	2009-012776-27	The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27	Nicht E5
(1012)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1013)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32	Nicht E3
(1014)	2009-016243-20	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 d... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20	Nicht E3
(1015)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34	Nicht E3
(1016)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Nicht E2
(1017)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36	Nicht E3
(1018)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64	Nicht E3
(1019)	2009-018117-40	Etude prospective, randomisée, comparant les profils glycémiques sur 72 hr obtenus par enregistrement continu du glucose (CSGM) chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018117-40	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1020)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62	Nicht E2
(1021)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11	Nicht E6
(1022)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019777-15	Nicht E3
(1023)	2010-020015-36	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020015-36	Nicht E6
(1024)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Nicht E3
(1025)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42	Nicht E2
(1026)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17	Nicht E5
(1027)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1028)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33	Nicht E6
(1029)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000483-94	Nicht E6
(1030)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21	Nicht E6
(1031)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000602-22	Nicht E6
(1032)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000723-32	Nicht E6
(1033)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000828-15	Nicht E2
(1034)	2011-000893-68	Differences in endothelial function amongst Sitagliptin and Liraglutide Users: A randomized, open-label, parallel-group and active controlled trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000893-68	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1035)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001752-10	Nicht E2
(1036)	2011-002528-42	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with I.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002528-42	Nicht E1
(1037)	2011-002529-23	MK-0431A Protocol 170-04: “A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Si.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002529-23	Nicht E1
(1038)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20	Nicht E2
(1039)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004002-25	Nicht E6
(1040)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96	Nicht E2
(1041)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004930-33	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1042)	2011-005980-26	Metformin and sitagliptin in patients with impaired glucose tolerance and a recent TIA or minor ischemic stroke - a multicenter, randomized, open-label phase II trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005980-26	Nicht E1
(1043)	2011-006118-15	Multicentric cross-over trial to assess the glycemc profiles on 8 weeks of vildagliptin and sitagliptin treatment, each, in type-2 diabetic patients with a pre-existing cardiovascular disease pre-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15	Nicht E6
(1044)	2012-000152-34	evaluation of the effect of treatment with DPP-4 inhibitor on endothelial function versus sulphonylurea on markers of oxidative stress and inflammation and platelet function in patients with diabet.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000152-34	Nicht E7
(1045)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001868-29	Nicht E6
(1046)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19	Nicht E2
(1047)	2012-002422-78	Impact of liraglutide on cardiac function and structure in young adults with type 2 diabetes: an open lable, randomised active-comparator trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002422-78	Nicht E3
(1048)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003256-36	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1049)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23	Nicht E1
(1050)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	Nicht E2
(1051)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004931-22	Nicht E2
(1052)	2012-005505-51	Dipeptidyl peptidase-4 Inhibition in Psoriasis patients with diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005505-51	Nicht E1
(1053)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005660-98	Nicht E5
(1054)	2012-005793-63	A multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group dose-finding study to evaluate the change in HbA1c after 12 weeks monotherapy with seven doses of LIK066 compared with placebo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005793-63	Nicht E6
(1055)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000059-42	Nicht E2
(1056)	2013-000418-39	Early Prevention of Diabetes Complications in people with Hyperglycaemia in Europe. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000418-39	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1057)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000542-19	Nicht E2
(1058)	2013-001240-64	Effect of intact GLP-1 (7-36) and GLP-1 metabolite (9-36) on coronary microvascular function in adults with prediabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001240-64	Nicht E1
(1059)	2013-001473-24	An Individualized treatment aPproach for oldER patients: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24	Nicht E7
(1060)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001764-35	Nicht E2
(1061)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003356-21	Nicht E6
(1062)	2013-003697-26	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in the Treatment of EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26	Nicht E2
(1063)	2013-003698-82	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) with Sitagliptin Compared with Ertugliflozin A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1064)	2013-004275-12	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of LY2409021 Compared to Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004275-12	Nicht E3
(1065)	2013-004819-40	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, 2-arm, Parallel-group, 26-week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004819-40	Nicht E2
(1066)	2013-005570-22	Comparison of three DPP-4 inhibitors on 24 hour blood glucose, incretin hormones and islet function in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005570-22	Nicht E6
(1067)	2014-001049-25	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of the Initial Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-049.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25	Nicht E2
(1068)	2014-001102-17	A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a Blinded 26-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Nicht E2
(1069)	2014-002685-70	The Effect of Sitagliptin on Glucagon Dynamics and Incretin Hormones During Mild Hypoglycemia in Elderly Patients with Metformin-Treated Type 2 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002685-70	Nicht E6
(1070)	2014-003532-39	The effect of sitagliptin on brown adipose tissue and whole-body metabolism in overweight pre-diabetic men. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003532-39	Nicht E1
(1071)	2014-003583-20	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. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003583-20	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1072)	2014-003792-34	RANDOMIZED DOUBLE BLIND PARALLEL DESIGN STUDY COMPARING RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES INSUFFICIENTLY C... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003792-34	Nicht E6
(1073)	2014-004993-40	A Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004993-40	Nicht E1
(1074)	2014-005525-13	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Dapagli.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	Nicht E2
(1075)	2015-001086-50	Treatment of hypoglycemia following gastric bypass surgery. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001086-50	Nicht E1
(1076)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	Nicht E3
(1077)	2015-002417-29	Efficacy in controlling glycaemia with Victoza® (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Nicht E2
PharmNet.Bund			
(1078)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1079)	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 Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1080)	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 Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1081)	2007-003808-35	Dose ranging study of S 44497 administered orally once daily for four weeks in type 2 diabetic patients. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, phase II study versus placebo and glimepiride and sitagliptin.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1082)	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-group, multi-centre, multi-national trial with a 52-week extension. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1083)	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 Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1084)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1085)	2007-007865-19	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on various biomarkers in type 2 diabetic patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1086)	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 to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1087)	2008-000854-11	Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naïve Patients with Type 2 Diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1088)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1089)	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 placebo in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1090)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1091)	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 Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1092)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1093)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1094)	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 patients younger than 50 and not adequately controlled with metformin.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1095)	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.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1096)	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, 10, 15 and 20 mg) or sitagliptin 100 mg on a background therapy of metformin in obese patients with type 2 diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1097)	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 (Canagliflozin) Compared with Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1098)	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 Mellitus With Renal Impairment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1099)	2010-020015-36	„Feed-Back“-Suppression der Nahrungs-induzierten GLP-1-Sekretion durch Erhöhung des intakten GLP-1 unter DPP-4-Inhibition: Ein Vergleich von Vildagliptin und Sitagliptin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1100)	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 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sulphonylurea Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1101)	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 (incl. 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different back-ground therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1102)	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 With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1103)	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 Mellitus with Inadequate Glycemic Control. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1104)	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 Control on Metformin Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1105)	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-treated with insulin, using a PROBE-design. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1106)	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 with Type 2 Diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1107)	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 combination with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) after an oral glucose tolerance test. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1108)	2014-003583-20	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) in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) ANDA 34-week Follow-Up to: 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) in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1109)	2014-003792-34	RANDOMIZED DOUBLE BLIND PARALLEL DESIGN STUDY COMPARING RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES INSUFFICIENTLY CONTROLLED WITH METFORMIN MONOTHERAPY - Randomisierte, doppelblinde Studie im parallelen Studiendesign zum Risikovergleich nächtlicher Hypoglykämie und kritischer Arrhythmien unter Einnahme von Sitagliptin gegenüber Glimepirid bei ungenügend kontrollierten Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Metformin Monotherapie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1110)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

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 4-47 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 4-47 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Diät und Bewegung alleine:</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewertung der Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo auf den HbA1c-Wert nach 12 Wochen 2. Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung der Blutzuckerkontrolle mit Sitagliptin im Vergleich zu Placebo 2. Unterschiede in der Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid 3. Veränderung des Körpergewichts mit Sitagliptin im Vergleich zu Placebo und Glipizid 4. die Veränderung der Glukose-Toleranz nach einer Testmahlzeit 5. die Veränderung der Blutzuckerkontrolle mit Glipizid im Vergleich zu Placebo <p>Studienhypothesen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Feststellung einer Dosis-Wirkungs-Kurve nach Behandlung über 12 Wochen, über alle eingesetzten Dosierungen von Sitagliptin und Placebo hinweg bezüglich einer Absenkung des HbA1c-Wertes 2. Sitagliptin ist gut verträglich
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase IIb, randomisierte, multizentrische, aktiv- und Placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele Dosisfindungsstudie</p> <p>Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 in eine von sechs Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (10, 25, 50, 100 mg/Tag), Placebo oder Glipizid</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung des HbA1c Einschlusskriteriums von 7 % auf 6,5 % zur Studienvsitede 3 (vor Randomisierung) um Erfahrungen in Patienten mit milder Hyperglykämie zu gewinnen. Die Änderung erfolgte vor Beendigung des Patienteneinschlusses in die Studie (Amendment 18. August 2003).</p> <p>Es wurden keine weiteren Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient leidet an Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Der Patient ist ≥ 21 Jahre bis ≤ 70 Jahre alt</p> <p>3. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu</p> <p>4. Der Patient ist männlich oder eine Frau bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist.</p> <p>5. Der Patient zeigt eine Compliance ≥ 75 % mit der Placebobehandlung während der Run-in Phase</p> <p>6. Studienvisite 1 (Screening-Visite):</p> <ol style="list-style-type: none"> HbA1c $\geq 6,5$ % und < 10 % für Patienten ohne anti-hyperglykämische Monotherapie HbA1c $\geq 6,5$ % und ≤ 9 % für Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie <p>7. Studienvisite 3 (2 Wochen vor Randomisierung):</p> <ol style="list-style-type: none"> Unzureichend eingestellter Blutzucker nach Initiierung eines Fitness- und Diätprogramms bei Patienten ohne antihyperglykämischen Vorbehandlung zum Zeitpunkt des Screening Unzureichend eingestelltem Blutzucker bei Patienten mit antihyperglykämischen Vorbehandlung zum Zeitpunkt des Screening nach Absetzen der Therapie und Initiierung eines Fitness- und Diätprogramms <p>Unzureichend eingestellter Blutzucker war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> FPG ≥ 130 mg/dl ($\geq 7,22$ mmol/l) und ≤ 240 mg/dl ($\leq 13,32$ mmol/l) und HbA1c $\geq 6,5$ % und < 10 % <p>8. Studienvisite 4/Tag 1: Nüchternplasmaglukose-Messung: FPG ≥ 120 mg/dl ($> 6,66$ mmol/l) und < 240 mg/dl ($< 13,32$ mmol/l)</p> <p>9. Patient unter Behandlung mit einer Statin- oder Fibrat-Monotherapie konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn die Behandlung über einen Zeitraum von 6 Wochen vor Studienvisite V3/Woche 2 bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase unter einer stabilen Dosierung erfolgte</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Typ-1-Diabetes mellitus, Ketoazidose sowie C-Peptide $\leq 0,8$ ng/ml ($\leq 0,26$ nmol/l) in der Anamnese Behandlung während eines Zeitraums von 8 Wochen beginnend mit Studienvisite 1 mit: <ol style="list-style-type: none"> Kombination anti-hyperglykämischer Therapien: 2 oder mehr oral verabreichte Arzneimittel Insulin Thiazolidindione (z. B. Rosiglitazon, Pioglitazon) Kombinationsbehandlung mit Statinen und Fibraten Triglyzeride (TG) ≥ 500 mg/dl ($> 5,7$ mmol/l) zur Studienvisite 1 Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion Kortikosteroide Antikoagulanzen und anti-arrhythmische Medikation Sonstige Arzneimittel deren Gebrauch während der klinischen Studie untersagt ist (siehe Appendix 1 zum Studienprotokoll)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 9. Östrogen-Ersatztherapie oder SERM (selective estrogen receptor modulator) 10. Geplanter Operation innerhalb von 30 Tagen nach Studienvisite 1 11. In den vergangenen 8 Wochen andere experimentelle Arzneimittel erhalten 12. AST und/oder ALT zur Studienvisite 1 > 2-fach oberhalb des ULN 13. AST und/oder ALT zur Studienvisite 3/Woche 2 > 2-fach oberhalb des ULN 14. CRP zur Studienvisite 1 > 2-fach des ULN 15. CRP zur Studienvisite 3/Woche -2 > 2-fach oberhalb des ULN 16. Serum Kreatinin: Männliche Patienten >1,3 mg/dl (> 115 µmol/l), weibliche Patienten > 1,2 mg/dl (106,2 µmol/l). Kreatinin-Wert in männlichen Patienten > 65 Jahre > 1,0 mg/dl (> 88,5 µmol/l) und weiblichen Patienten > 65 Jahre > 0,9 mg/dl (> 79,6 µmol/l) 17. Proteinurie > 0,5 mg Albumin per mg Kreatinin oder Vorgeschichte eines nephrotischen Syndroms 18. Virale Hepatitis (Hepatitis B oder C) 19. Aktive Erkrankung der Leber oder der Galle, inklusive primäre biliäre Zirrhose 20. Anamnese diabetischer oder andere Formen der Gastroparese, wiederholte Episoden von Erbrechen, inflammatory bowel disease oder wiederholte colonic polyps oder multiple polyposis syndromes 21. Anamnese einer epileptischen Erkrankung oder zentraler degenerativer neurologischer Erkrankungen 22. Anamnese chronischer Muskelerkrankungen, inklusive chronische Myopathie oder Muskeldystrophie 23. Akutes koronares Syndrom (Myokard-Infarkt oder un stabile Angina), perkutane koronare Intervention (CABG, PTCA oder ähnliche Prozeduren) oder ein Schlaganfall in den vergangenen 6 Monaten 24. Kongestive Herzinsuffizienz ; NYHA Class III oder IV 25. Patient mit einem bestätigten TSH > 5 mIU/ml 26. Unzureichend kontrollierter Blutdruck definiert als systolisch > 160 mm Hg oder diastolisch > 95 mm Hg 27. Positiver HIV-Test 28. Anamnese einer aplastischen Anämie, myelo-dysplastischen oder präleukämischer Erkrankung oder schwere hämatologischen Erkrankung 29. Anamnese neoplastischer Erkrankungen 30. BMI < 18 kg/m² (für asiatische Studienteilnehmer), < 20 kg/m² oder > 40 kg/m² (für alle anderen Studienteilnehmer) 31. Alkoholkonsum 32. Jede sonstige Therapie oder Erkrankungen die nach Auffassung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt oder die eine Teilnahme an der Studie ungeeignet erscheinen lässt 33. Schwangere oder stillende Frauen 34. Eingeschränkter Gemütszustand oder sonstige Gründe die Schwierigkeiten erwarten lassen mit der Einhaltung der Studienanforderungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	129 Studienzentren (83 in den USA und 46 außerhalb der USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 in eine von sechs möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (10, 25, 50, oder 100 mg/Tag), Placebo oder Glipizid (5 – 20 mg/Tag).</p> <p>Diät und Bewegung Run-in-Phase: bis zu 8 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie)</p> <p>Placebo-Run in: 2 Wochen</p> <p>Randomisierte Behandlung: 12 Wochen</p> <p>Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht (maximal 20 mg/Tag), wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥ 110 mg/dl (6,11 mmol/l) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥ 110 mg/dl (6,11 mmol/l) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung). Die Maximaldosis war 20 mg/Tag.</p> <p>Die Dosis konnte bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Wochen unter Sitagliptin vs. Placebo.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 12 von FPG, Fruktosamine, Fingerstick-Blutzuckerwert, Körpergewicht, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI.</p> <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (< 50 mg/dl; ≤ 70 mg/dl; > 70 mg/dl, Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 12.</p> <p>Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Kalkulierte Fallzahl von 100 Patienten pro Studienarm entsprechend folgender Überlegungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 12 Wochen unter Sitagliptin vs. Placebo. - Die Gruppengröße von 97 Patienten führt zu einer Power von 93 %, um eine Veränderung des HbA1c-Werts von 0,5 % gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Wochen festzustellen (Standardabweichung 1,0 %). - Berücksichtigung einer Dropout Rate von ca. 3 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Drei Zwischenanalysen wurden durchgeführt zum Zweck zukünftiger Studienplanung. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren nicht definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs- bzw. Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden stratifiziert in 4 Strata bestehend aus der ursprünglichen anti-hyperglykämischen Therapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine anti-hyperglykämische Medikation und HbA1c: ≤ 8,5 % - keine antihyperglykämische Medikation und HbA1c: > 8,5 % - Anti-hyperglykämische Medikation und HbA1c: ≤ 8,5 % - Anti-hyperglykämische Medikation und HbA1c: > 8,5 % <p>Die 4 Strata wurden als Variablen für die Blockrandomisierung herangezogen.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 in eine von sechs möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (10, 25, 50, 100 mg/Tag), Placebo oder Glipizid.</p> <p>Die zentrale Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system (IVRS) auf der Basis eines computer-generierten Zuordnungsschemas. Die Patienten wurden zufällig einem der 6 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer zum Studienvisit 4/Tag 1. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientenummer zugeordnet. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Studienmedikation mit einer durch das IVRS festgelegten Nummerierung. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Fall von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten aufgehoben werden. Vor einer möglichen Entblindung musste der Prüfarzt den Merck Studienmonitor kontaktieren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 6 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer.
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?	Bezüglich der Sitagliptin- Glipizid- und Placebo-Studienmedikation waren Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</u></p> <p>Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Wochen unter Sitagliptin vs. Placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und HbA1c-Ausgangswert. - Primäre Analysepopulation: Modified ITT, es wurde die Last-value-carried-forward (LVCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population; - Analysezeitpunkt: 12 Wochen. <p>Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für verschiedene Dosierungen von Sitagliptin vs. Placebo wurde mit einem schrittweisen linearen Kontrast Test, basierend auf dem ANCOVA Modell, analysiert.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 12 von FPG, Fruktosamine, Fingerstick-Blutzuckerwert, Körpergewicht, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analysepopulation: Modified ITT, es wurde die Last-value-carried-forward (LVCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population; - Analysezeitpunkt: 12 Wochen. <p>Die Sicherheitszielkriterien waren Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 12.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berechnung der Inzidenzrate - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 12 Wochen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anti-hyperglykämischer Behandlungsstatus 2. HbA1c Strata zum Studienvisit 3/Woche 2 (HbA1c ≤ 8,5; HbA1c > 8,5) 3. Baseline HbA1c-Wert median 4. Baseline FPG-Wert median 5. Geschlecht 6. Alter 7. BMI 8. Erkrankungsdauer Diabetes 9. Median of baseline fasting Insulin 10. Median of baseline HOMA-β 11. Median of baseline QUICKI 12. Median of baseline ratio of post-prandial average to pre-prandial average from 7-point SBGM measurements, respectively
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 42
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>Behandlungsgruppe Placebo 125 Patienten wurden randomisiert 121 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 105 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (10 mg/Tag) 125 Patienten wurden randomisiert 122 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(HbA1c) berücksichtigt 103 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (25 mg/Tag) 123 Patienten wurden randomisiert 122 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 112 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (50 mg/Tag) 123 Patienten wurden randomisiert 120 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 107 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (100 mg/Tag) 124 Patienten wurden randomisiert 121 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 107 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p>Behandlungsgruppe Glipizid (5 – 20 mg/Tag) 123 Patienten wurden randomisiert 119 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 97 Patienten wurden in der PP Analyse des primären v(HbA1c) berücksichtigt</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlungsgruppe Placebo (N = 17) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 1) Therapieversagen (N = 9) Widerruf der Einwilligung (N = 5) Abbruch aus anderen Gründen (N = 2)</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (10 mg/Tag) (N = 18) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 2) Therapieversagen (N = 7) Widerruf der Einwilligung (N = 4) Abbruch aus anderen Gründen (N = 5)</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (25 mg/Tag) (N = 7) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 3) Therapieversagen (N = 2) Widerruf der Einwilligung (N = 2)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (50 mg/Tag) (N = 15) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 1) Therapieversagen (N = 8) Widerruf der Einwilligung (N = 2) Abbruch aus anderen Gründen (N = 4)</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (100 mg/Tag) (N = 12) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 3) Therapieversagen (N = 1) Widerruf der Einwilligung (N = 6) Abbruch aus anderen Gründen (N = 2)</p> <p>Behandlungsgruppe Glipizid (5 – 20 mg/Tag) (N = 23) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 7) Therapieversagen (N = 2) Widerruf der Einwilligung (N = 9) Abbruch aus anderen Gründen (N = 5)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 18. Juli 2003 in die Studie eingeschlossen. Am 25. August 2004 verließ der letzte Patient die Studie. 14 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme um mögliche schwere Nebenwirkungen abzuklären
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem „last patient last visit“ planmäßig beendet
<p>a: nach CONSORT 2010. ALT: Alanin-Aminotransferase, AN: Allokationsnummer, ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse), APaT: All Patients as Treated, AST: Aspartat-Aminotransferase, BMI: Body Mass Index, CABG: Koronararterien-Bypass, CRP: C-reaktives Protein, FPG: Fasting Plasma Glucose (Nüchtern-Plasmaglutose), HbA1c: Hämoglobin A1c, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, HOMA-β: Homeostatic Model Assessment Beta, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment IR, ITT: Intention to Treat, IVRS: Interactive Voice Response System, LVCF: Last Value Carried Forward, MITT: Modified Intention to Treat, NYHA: New York Heart Association, PP: Per Protocol, PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie, QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, SBGM: Self Blood Glucose Monitoring, SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator, T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus, TG: Triglyzeride, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, ULN: Upper Level of Normal (oberer Normwert)</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Study Design

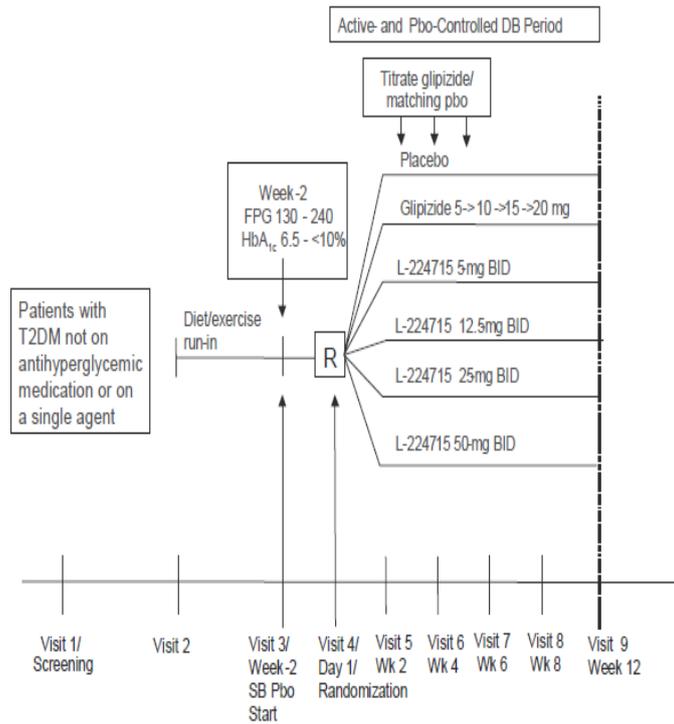


Abbildung 42 (Anhang): Patientenfluss Woche 0 bis 12

Tabelle 4-48 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Diät und Bewegung alleine:</p> <p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo auf den HbA1c-Wert nach 52 Wochen <p>Sekundäre Studienziele, jeweils nach 52 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langzeiteffekt von Sitagliptin auf den HbA1c-Verlauf • Langzeiteffekt von Glipizid auf den HbA1c-Verlauf • Blutzuckerkontrolle unter Sitagliptin, gemessen als Nüchternblutzucker und Blutzuckermessung durch den Patient • Blutzuckerkontrolle unter Glipizid, gemessen als Nüchternblutzucker und Blutzuckermessung durch den Patient • Unterschiede in der Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid • die Veränderung des Körpergewichts mit Sitagliptin im Vergleich mit Placebo und Glipizid <p>Es war keine Studienhypothese für die Extensionsstudie formuliert</p>
	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Extensionsstudie (40 Wochen) der 12-wöchigen Phase IIb Studie P010. Randomisierte, multizentrische aktivkontrollierte, doppelblinde, parallele, klinische Studie.</p> <p>Patienten die in Woche 12 in Studie P010 einer Teilnahme an der Extensionsstudie P010-10 einwilligten, waren folgenden 5 Behandlungsarmen zugeteilt: Sitagliptin (10, 25, 50, 100 mg/Tag) oder Glipizid (Dosierung wie in Woche 12 der Studie P010).</p> <p>Patienten des Placebo-Behandlungsarms in P010 wurden in einen der 4 Sitagliptin-Behandlungsarme randomisiert, da Sitagliptin keine Phase der Aufdosierung erfordert.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Beginn der Extensionsstudie P010-10.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Zusätzlich zu Ein- und Ausschlusskriterien wie in Studie P010 definiert:</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten beendeten die klinische Studie P010 zur Studienvsiste V9/Woche 12 • Mindestens 75 % Compliance mit Studienmedikation während der doppelblinden Studienphase in Studie P010 • Einwilligung in die Teilnahme an der Extensionsstudie • Der Patient ist männlich oder eine Frau bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten haben eine Erkrankung oder erhalten eine Therapie die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt und einer weiteren Teilnahme an der Studie entgegensteht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	98 Studienzentren, davon 59 in den USA und 39 außerhalb der USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhielten Sitagliptin 10 mg/Tag, Sitagliptin 25 mg/Tag, Sitagliptin 50 mg/Tag, Sitagliptin 100 mg/Tag oder Glipizid (Dosierung wie in Woche 12 in Studie P010).</p> <p>Für die Behandlungsgruppen Sitagliptin 10 mg/Tag, Sitagliptin 25 mg/Tag und Sitagliptin 50 mg/Tag wurde im Studienverlauf die Dosierung auf 100 mg/Tag erhöht und die Darreichungsform von zweimal täglich (BID) auf einmal täglich (QD) umgestellt.</p> <p>Für die Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg/Tag wurde im Studienverlauf nur die Darreichungsform von zweimal täglich (BID) auf einmal täglich (QD) umgestellt.</p> <p>Die Umstellung erfolgte für jedes Studienzentrum individuell sobald das entsprechende Amendment PN-010 12 durch die jeweilige Ethikkommission genehmigt war.</p> <p>Metformin-Notfall-Medikation</p> <p>Metformin (bis 2000 mg/Tag) war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 52 Wochen in den 5 Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen von FPG, Fingerstick-Blutzuckerwert und Lipidwerten.</p> <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (< 50 mg/dl; ≤ 70 mg/dl; > 70 mg/dl, Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach 53 Wochen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der geplanten Auswertung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ca. 600 Patienten wurden in die initiale klinische Studie P010 randomisiert (ca. 100 je Behandlungsarm). Unter der Annahme, dass 70-80 % der Patienten an der Extensionsstudie P010-10 teilnehmen, folgt, dass jeder Behandlungsarm ca. 70 – 80 Patienten enthält, die für die Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung stehen. Für den primären Wirksamkeitskriterium HbA1c resultiert hieraus eine „half width“ des 95 % Konfidenzintervalls von 0,22 bei einer statistische Power von 80 % und 0,23 bei einer statistischen Power von 70 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010 Patienten, die in die Teilnahme an der Extensionsstudie P010-10 eingewilligt hatten und in der Studie P010 Placebo als verblindete Studienmedikation erhalten hatten, wurden in einen der 4 Sitagliptin-Studienarme (10, 25, 50, oder 100 mg/Tag) im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert.
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	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010 Für die Extensionsstudie P010-10 erhielt jeder Patient ein Medikationskit mit spezifischem Label mit der Protokoll-Nummer, die Anzahl Flaschen/Blister, die Kontrollnummer, ein Re-Evaluierungsdatum und eine eindeutige IVRS ID Nummer.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010
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?	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010; auch in der Extensionsstudie blieben Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Studienmedikation verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</u> Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und HbA1c-Ausgangswert. - Primäre Analysepopulation: All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation : Woche-52-Completers Population - Analysezeitpunkt: 52 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 52 von FPG, Fingerstick-Blutzuckerwert und Lipidwerten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analysepopulation: All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation: Woche-52-Completers Population - Analysezeitpunkt: 52 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt <p>Die Sicherheitszielkriterien waren Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 52.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berechnung der Inzidenzrate; Veränderung des Körpergewichts ANCOVA - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 52 Wochen. - Primär: Ereignisse nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt - Sekundär: Ereignisse nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden berücksichtigt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Analyse von Subgruppen war nicht spezifiziert.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 43
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><u>Zeitraum Studienbeginn bis Woche 25 in P010-10 (Analyse vor Umstellung auf Sitagliptin 100mg/Tag)</u></p> <p>Placebo 80 Patienten wurden randomisiert 78 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunktes HbA1c berücksichtigt 80 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 10 mg/Tag auf 100 mg/Tag) 85 Patienten wurden randomisiert 84 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 85 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 25 mg/Tag auf 100 mg/Tag) 82 Patienten wurden randomisiert 78 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 82 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 50 mg/Tag auf 100 mg/Tag) 92 Patienten wurden randomisiert 89 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 92 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (100 mg/Tag; Umstellung der Darreichungsform von BID auf QD) 91 Patienten wurden randomisiert 90 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 91 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p> <p>Behandlungsgruppe Glipizid 79 Patienten wurden randomisiert 77 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 79 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Placebo Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 4) Therapieversagen (N = 2) Widerruf der Einwilligung (N = 5) Abbruch aus anderen Gründen (N = 4)</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Sitagliptin (Umstellung von 10 mg/Tag auf 100 mg/Tag) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 4) (N = 4) Widerruf der Einwilligung (N = 3) Abbruch aus anderen Gründen (N = 5)</p> <p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 25 mg/Tag auf 100 mg/Tag) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 3)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapieversagen (N = 3) (N = 7) Abbruch aus anderen Gründen (N = 8) Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 50 mg/Tag auf 100 mg/Tag) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 0) Therapieversagen (N = 8) Widerruf der Einwilligung (N = 0) Abbruch aus anderen Gründen (N = 6) Behandlungsgruppe Sitagliptin (100 mg/Tag; Umstellung der Darreichungsform von BID auf QD) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 0) Therapieversagen (N = 5) Widerruf der Einwilligung (N = 7) Abbruch aus anderen Gründen (N = 2) Behandlungsgruppe Glipizid Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 6) Therapieversagen (N = 0) Widerruf der Einwilligung (N = 6) Abbruch aus anderen Gründen (N = 3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Extensionsstudie P010-20 wurde zwischen dem 30. Oktober 2003 und dem 30. Mai 2005 durchgeführt. Die Gesamtstudiendauer betrug je Patient 40 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt sechs Studienvisiten. 14 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme um mögliche schwere Nebenwirkungen abzuklären
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem „last patient last visit“ planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010. ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse), APaT: All Patients as Treated, BID: Bis in die (zweimal täglich), FPG: Fasting Plasma Glucose (Nüchtern-Plasmaglucoese), HbA1c: Hämoglobin A1c, IVRS: Interactive Voice Response System, LOCF: Last Observation Carried Forward, QD: Quaque die (einmal täglich)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Study Design

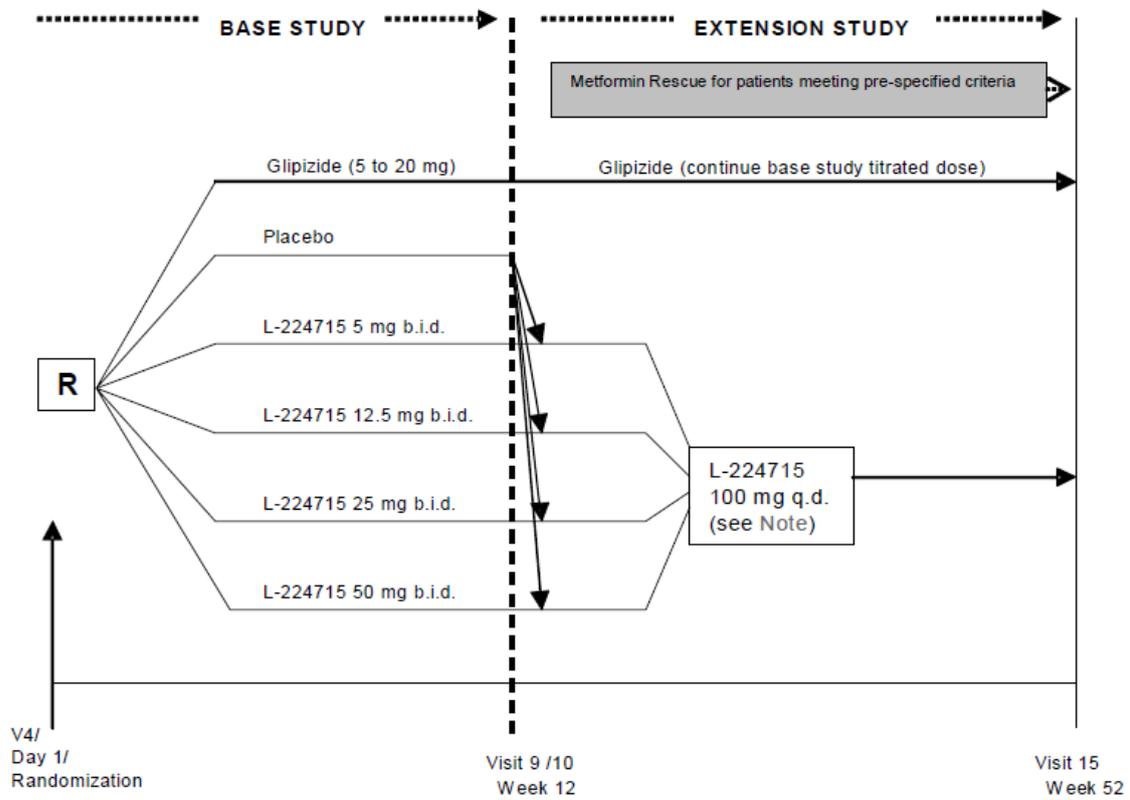


Abbildung 43 (Anhang): Patientenfluss Woche 0 bis 52

Tabelle 4-49 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-20

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Diät und Bewegung alleine:</p> <p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo auf den HbA1c-Wert nach 104 Wochen <p>Sekundäre Studienziele waren, jeweils nach 104 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langzeiteffekt von Sitagliptin auf den HbA1c-Verlauf • Langzeiteffekt von Glipizid auf den HbA1c-Verlauf • Blutzuckerkontrolle unter Sitagliptin, gemessen als Nüchternblutzucker und Blutzuckermessung durch den Patient • Unterschiede in der Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid • die Veränderung des Körpergewichts mit Sitagliptin im Vergleich mit Placebo und Glipizid <p>Es war keine Studienhypothese für die Extensionsstudie formuliert</p>
	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Extensionsstudie (52 Wochen) der klinischen Phase IIb Studie P010 (12 Wochen) und der Extensionsstudie P010-10 (40 Wochen)</p> <p>Randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte doppelblinde parallele klinische Studie</p> <p>Patienten die in Woche 52 in Studie P010-10 einer Teilnahme an der Extensionsstudie P010-20 einwilligten, waren in folgenden 2 Behandlungsarme eingeteilt: Sitagliptin 100mg/Tag oder Glipizid (Dosierung wie in Woche 52 in Studie P010-10)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Beginn der Extensionsstudie P010-20 vorgenommen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Zusätzlich zu Ein- und Ausschlusskriterien wie in Studie P010 und P10-10 definiert:</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten beendeten die erste Extensionsstudie P010-10 • Mindestens 75 % compliance mit Studienmedikation während der Extensionsstudie P010-10 • Einwilligung in die Teilnahme an der Extensionsstudie • Der Patient ist männlich oder eine Frau bei der das Eintreten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist. Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Patienten haben eine Erkrankung oder erhalten eine Therapie die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt und einer weiteren Teilnahme an der Studie entgegensteht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	69 Studienzentren, davon: 40 in den USA und 29 in Europa
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	P010-Patienten erhielten entweder Sitagliptin (100 mg/Tag.) oder Glipizid (Dosierung wie in Woche 52 in Studie P010-10). Die Zuordnung der Patienten zu den beiden Behandlungsarmen in Studie P010-20 wurde von den bereits vorausgegangenen Studien P010 (12 Wochen) und P010-10 (40 Wochen) für alle Patienten unverändert übernommen. Metformin-Notfall-Medikation Metformin (bis 2550 mg/Tag) war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 104 Wochen unter Sitagliptin. <u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 104 Wochen von FPG, Nüchterninsulin, HOMA-β, HOMA-IR und QUICKI. <u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (< 50 mg/dl; ≤ 70 mg/dl; > 70 mg/dl, Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Woche 104 Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der geplanten Auswertung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Festlegung der Fallzahl und der statistischen Power, da für die Extensionsstudie P010-20 keine statistische Hypothese formuliert war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	siehe Beschreibung der Methodik der Studien P010 und P010-10 Die Zuordnung der Patienten zu den beiden Behandlungsarmen in Studie P010-20 wurde von den bereits vorausgegangenen Studien P010 (12 Wochen) und P010-10 (40 Wochen) für alle Patienten unverändert übernommen.
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	siehe Beschreibung der Methodik der Studien P010 und P010-10 Für die Extensionsstudie P010-20 erhielt jeder Patient ein Medikationskit mit spezifischem Label mit der Protokoll-Nummer, die Anzahl Flaschen/Bliester, die Kontrollnummer, ein Re-Evaluierungsdatum und eine eindeutige IVRS ID Nummer.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010
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	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010; auch in der Extensionsstudie blieben Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Studienmedikation verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</u> Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 104 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und HbA1c-Ausgangswert. - Primäre Analysepopulation: All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation: Woche-106-Completers Population - Analysezeitpunkt: 104 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 104 Wochen von FPG, Nüchterninsulin, HOMA-β, HOMA-IR und QUICKI.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation: All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation: Woche-106-Completers Population - Analysezeitpunkt: 104 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 52.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berechnung der Inzidenzrate; Veränderung des Körpergewichts ANCOVA - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 104Wochen. - Primär : Ereignisse nach Initiierung einer Glycemic Rescue-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie wurden nicht berücksichtigt - Sekundär: Ereignisse nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden berücksichtigt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen spezifiziert
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 44
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	Behandlungsgruppe Sitagliptin (100 mg/Tag) 345 Patienten wurden in Studie P010 randomisiert 154 Patienten begannen die Extensionsstudie P10-20 112 Patienten wurden in der APaT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 306 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt Behandlungsgruppe Glipizid 123 Patienten wurden in Studie P010 randomisiert 56 Patienten begannen die Extensionsstudie P010-20 43 Patienten wurden in der APaT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 56 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlungsgruppe Sitagliptin (100 mg/Tag) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 6) Therapieversagen (N = 25) Widerruf der Einwilligung (N = 18) Abbruch aus anderen Gründen (N = 23) Behandlungsgruppe Glipizid Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 1) Therapieversagen (N = 6) Widerruf der Einwilligung (N = 3) Abbruch aus anderen Gründen (N = 5)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Extensionsstudie P010-20 wurde zwischen dem 4. August 2004 und dem 15. Juni 2006 durchgeführt. Die Gesamtstudiendauer betrug je Patient 54 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 6 Studienvisiten. 14 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme um mögliche schwere Nebenwirkungen abzuklären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010. ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse), APaT: All Patients as Treated, FPG: Fasting Plasma Glucose (Nüchtern-Plasmaglukose), HbA1c: Hämoglobin A1c, HOMA-β: Homeostatic Model Assessment Beta, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment IR, IVRS: Interactive Voice Response System, LOCF: Last Observation Carried Forward, QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

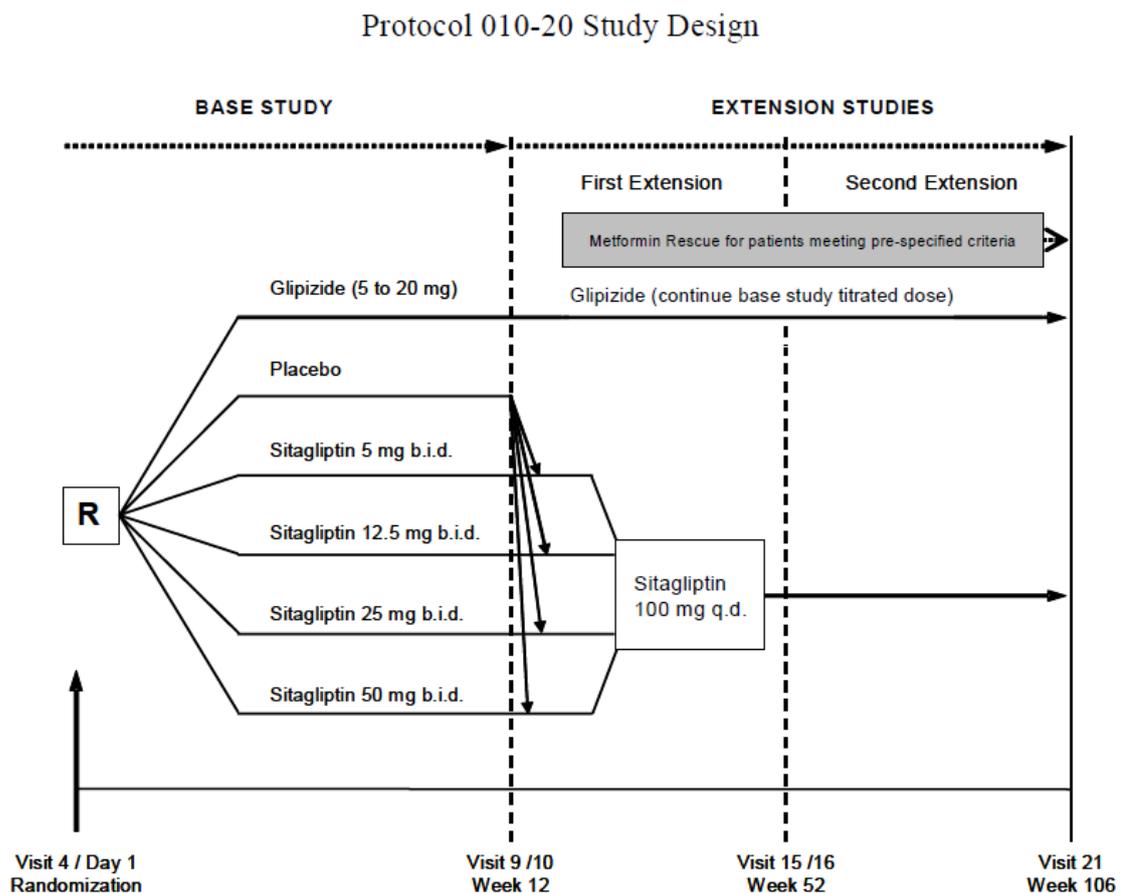


Abbildung 44 (Anhang): Patientenfluss Woche 0 bis 106

Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P251

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>In dieser Studie bei älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und keiner oder mäßiger Nierenfunktionsstörung, deren Blutzucker unter Diät und Bewegung alleine unzureichend eingestellt war, waren die primären Studienziele:</p> <p>1a) Untersuchung der Wirksamkeit einer Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Glimepirid in Bezug auf den HbA1c-Wert nach 30 Wochen.</p> <p>1b) Untersuchung der Inzidenz von vom Patienten dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien nach 30 Wochen unter Sitagliptin vs. Glimepirid.</p> <p>2) Untersuchung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid.</p> <p>Die sekundären Studienziele waren die Untersuchung der Wirkung einer Therapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Glimepirid in Bezug auf</p> <p>1) das Körpergewicht</p> <p>2) die Nüchternplasmaglukose (FPG, fasting plasma glucose)</p> <p>3) den Anteil der Patienten, die HbA1c-Zielwerte erreichen (< 6,5 %; < 7,0 %).</p> <p>Die primären Studienhypothesen waren:</p> <p>1a) Nach einer Behandlung über 30 Wochen ist die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die Sitagliptin erhalten haben, nichtunterlegen gegenüber der Veränderung bei Patienten, die Glimepirid erhalten haben.</p> <p>1b) Die Monotherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Therapie mit Glimepirid eine niedrigere Inzidenz an hypoglykämischen Ereignissen zur Folge haben.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III, randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte, doppelblinde, parallele, klinische Studie</p> <p>Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin oder Glimepirid</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Studienvisite I (Screeningvisite)</p> <p>1. Der Patient ist ≥ 65 und ≤ 85 Jahre alt mit Typ-2-Diabetes mellitus und nicht institutionalisiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem antihyperglykämischen Arzneimittel behandelt und hat einen HbA1c-Wert von $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$</p> <p style="text-align: center;"><u>ODER</u></p> <p>Patient erhält eine antihyperglykämische Monotherapie oder niedrig dosierte Kombinationstherapie und hat bei Visite I einen HbA1c-Wert von $\geq 6,5\%$ und $\leq 8,5\%$.</p> <p>3. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen, die damit verbundenen Risiken und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu</p> <p>Studienvisite II/III oder Studienvisite III (8 Wochen bzw. 2 Wochen vor Randomisierung)</p> <p>4. Der Patient hat einen HbA1c-Wert von $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$.</p> <p>Studienvisite IV (Tag der Randomisierung)</p> <p>5. Der Patient zeigt eine Compliance $\geq 85\%$ mit der Placebobehandlung während der Run-in Phase</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Studienvisite I (Screeningvisite)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnese einer Typ-1-Diabetes mellitus Vorerkrankung oder Ketoazidose oder Anamnese einer Typ-1-Diabetes mellitus Vorerkrankung mit C-Peptide $\leq 0,7$ ng/ml ($\leq 0,23$ nmol/l) 2. Behandlung mit einem DPP-4 Inhibitor 3. Behandlung mit GLP-1 Analogen, Inkretin-Mimetika oder mit Insulin in den vergangenen 8 Wochen. 4. Behandlung mit PPARγ Agonisten in den vergangenen 16 Wochen. 5. Gegenanzeige von Sulfonylharnstoff 6. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion in den vergangenen 8 Wochen. 7. Kortikosteroide 8. Hyperthyroidism 9. Geplanter Operation innerhalb von 4 Wochen nach Studienvisite I 10. In den vergangenen 12 Wochen andere experimentelle Arzneimittel erhalten 11. AST und/oder ALT zum Studienvisite I $> 2,5$-fach oberhalb des ULN 12. eGFR ist < 35 ml/min/1,73 m² 13. Unzureichend kontrollierter Blutdruck definiert als systolisch > 160 mm Hg oder diastolisch > 95 mm Hg 14. Triglyzeride (TG) > 600 mg/dl ($> 6,78$ mmol/l) zur Studienvisite I 15. Erhöhte TSH-Werte 16. Virale Hepatitis (Hepatitis B oder C) 17. Patient ist männlich mit einem Hb-Wert von < 11 g/dl oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>weiblich mit einem Hb-Wert von < 10 g/dl</p> <ol style="list-style-type: none"> 18. Akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris), perkutane koronare Intervention (CABG, PTCA oder ähnliche Prozeduren) oder ein Schlaganfall/TIA in den vergangenen 3 Monaten 19. Schwere periphere Gefäßerkrankung 20. Kongestive Herzinsuffizienz; NYHA Class III oder IV 21. Positiver HIV-Test 22. Anamnese einer aplastischen Anämie, myelo-proliferative oder myelo-dysplastische Erkrankung 23. Neoplastischen hämatologischen Erkrankung 24. Jede sonstige Therapie oder Erkrankungen die nach Auffassung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt oder die eine Teilnahme an der Studie ungeeignet erscheinen lässt 25. Eingeschränkter Gemütszustand oder sonstige Gründe die Schwierigkeiten erwarten lassen mit der Einhaltung der Studienanforderungen 26. Der Patient verwendet zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Mode- bzw. illegale Drogen oder hat in der jüngeren Vergangenheit (innerhalb des letzten Jahres) Alkohol oder Drogen missbraucht oder war davon abhängig. <p>Studienvsiste II/III oder Studienvsiste III (8 Wochen bzw. 2 Wochen vor Randomisierung)</p> <ol style="list-style-type: none"> 27. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglucoese < 130 mg/dl (7,22 mmol/l) oder > 240 mg/dl (13,33 mmol/l) bestätigt durch wiederholte Messungen über einen Zeitraum von 7 Tagen 28. Klinisch relevante EKG-Abnormalitäten 29. Neue oder Veränderungen bekannter medizinische/r Umstände, es entwickelten sich pathologische Laborwerte oder der Patient benötigte eine neue Behandlung oder Medikation, die jeweils zuvor beschriebene Ausschlusskriterien verletzen. <p>Studienvsiste IV (Tag der Randomisierung)</p> <ol style="list-style-type: none"> 30. Der Patient zeigt eine Nüchternplasmaglucoese < 130 mg/dl (7,22 mmol/l) oder > 240 mg/dl (13,33 mmol/l) 31. Neue oder Veränderungen bekannter medizinische/r Umstände, es entwickelten sich pathologische Laborwerte oder der Patient benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Run-in-Phase, die jeweils zuvor beschriebene Ausschlusskriterien verletzen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	90 Studienzentren, davon: USA (15), Asien (14), Europa (29), Südamerika (32)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Wash-off period: 6 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Placebo-Run-in: 2 Wochen</p> <p>Randomisierte Behandlung: 30 Wochen</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin/Sitagliptin-Placebo</u> Patienten mit einer eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² erhielten 100 mg/Tag Sitagliptin oder Sitagliptin-Placebo verabreicht Patienten mit einer eGFR ≥ 35 ml/min/1,73 m² und < 50 ml/min/1,73 m² erhielten 50 mg/Tag Sitagliptin oder Sitagliptin-Placebo verabreicht</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Glimepirid/Glimepirid-Placebo</u> Auf der Basis von Blutzuckerkontrollen wurde Glimepirid oder Glimepirid-Placebo in einer Startdosis von 1 mg einmal täglich verabreicht und bei Bedarf bis zur Woche 18 auf maximal 6 mg erhöht (in der Sitagliptin-Gruppe erfolgte eine Scheinaufdosierung des Glimepirid-Placebos). Die Dosisanpassung erfolgte nach Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen und vor dem Hintergrund der vom Patienten gemessenen Blutzuckerwerte. Die Dosis konnte jederzeit bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 30 Wochen.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des FPG gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30. - Anteil der Patienten, die HbA1c-Zielwerte erreichen ($< 6,5$ %; $< 7,0$ %). - Veränderung des Lipidprofils (Triglyzeride, LDL-C, HDL-C, Non-HDL-C, Gesamtcholesterin) gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30: <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert. - Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30 - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Laborparameter - Vitalzeichen - EKG
6b	Änderungen der	Keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Kalkulierte Fallzahl von 176 Patienten pro Studienarm:</p> <p>Primäres Zielkriterium: <u>Veränderung des HbA1c-Werts</u> gegenüber dem Ausgangswerts nach 30 Wochen unter Sitagliptin vs. Glimепirid in der Per-Protocol-Population.</p> <p>Die Gruppengröße von 176 Patienten führt zu einer Power von 93 %, um für eine Grenze von $\delta(\text{HbA1c}) = 0,4 \%$, eine Standardabweichung von 0,8 % und ein α-Level von 0,05 Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Wert Unterschied zwischen Sitagliptin und Glimепirid 0 % beträgt.</p> <p>- Berücksichtigung einer Dropout Rate von ca. 20 %</p> <p>Sicherheitszielkriterium: Symptomatische Hypoglykämien</p> <p>Bei einer Gruppengröße von 220 Patienten ist die Power 90 %, um einen Unterschied in der Inzidenz von 5 % in der Sitagliptin-Gruppe und 14 % in der Glimепirid-Gruppe zu erkennen ($\alpha = 0,05$).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine geplante Interimanalysen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Allokation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierung, stratifiziert nach:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nierenstatus des Patienten: <ol style="list-style-type: none"> a. keine oder leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 50 ml/min) oder b. mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR: ≥ 35 bis < 50 ml/min) 2. Alter <ol style="list-style-type: none"> a. < 75 Jahre b. ≥ 75 Jahre
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	<p>Patienten wurden auf eine der beiden Behandlungsgruppen, Sitagliptin und Glimепirid-Placebo oder <u>Glimепirid</u> und Sitagliptin-Placebo, im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p>Die zentrale Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system IVRS auf der Basis eines Computergenerierten Zuordnungsschemas. Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientenummer zugeordnet. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Sitagliptin und <u>Glimепirid</u>-Placebo oder <u>Glimепirid</u> und Sitagliptin-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Placebo. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Fall von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfarzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patienten mitgeteilt. Die Behälter mit der Studienmedikation die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
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?	Bezüglich der Sitagliptin- und Glimperid-Studienmedikation waren Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Behandlungsgruppen sichergestellt sowie dadurch, dass die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen identisch erschien.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Wirksamkeitszielkriterium <u>Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Alter, Nierenstatus und HbA1c-Ausgangswert. - A-priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach Woche 30: $\delta = 0,4 \%$ - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Analysezeitpunkt: 30 Wochen. <p>Weitere Wirksamkeitszielkriterien <u>Veränderung des FPG und Lipidprofils gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>berücksichtigt: Alter, Nierenstatus und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation (nur FPG): Full-Analysis-Set (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Analysezeitpunkt: 30 Wochen <p><u>Erreichen des HbA1c-Zielwerts (< 6,5 % bzw. < 7,0 %):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Berechnung des relativen Anteils nach Miettinen und Nurminen Methode stratifiziert nach Nierenstatus und Alter, Unterschied in den Raten Sitagliptin vs. Glimepirid; Relatives Risiko einschließlich 95 %-Konfidenzintervall - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population (PP-Population) - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Analysezeitpunkt: 30 Wochen <p><u>Sicherheitszielkriterien</u></p> <p><u>Hypoglykämien, Schwerwiegende Kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Berechnung der Inzidenzrate nach Miettinen und Nurminen Methode stratifiziert nach Nierenstatus und Alter - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 30 Wochen. <p><u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30, Körpergewicht, Laborparameter, Vitalzeichen, EKG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Alter, Nierenstatus, Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums; Complete-Case-Analysen, d. h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 30 Wochen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium (PP-Population) wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HbA1c Ausgangswert (\leq Median; $>$ Median) 2. Alter (\leq Median; $>$ Median) (< 75; ≥ 75) 3. Geschlecht 4. Rasse (weiß, schwarz, asiatisch oder andere) 5. Ethnische Gruppe (Hispanisch/Latino oder nicht) 6. BMI (\leq Median; $>$ Median) 7. Vorbehandlung mit anti-hyperglykämischen Arzneimitteln

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(ja/nein) 8. Nierenstatus (eGFR-Strata) 9. Zeit seit der Diagnose Diabetes mellitus (\leq Median; > Median)
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 45
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>Behandlungsgruppe Sitagliptin 241 Patienten wurden randomisiert 241 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Sitagliptin (APaT) Per Protocol Population (HbA1C): 197 Patienten Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 238 Patienten</p> <p>Behandlungsgruppe Glimепirid 239 Patienten wurden randomisiert 236 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Glimепirid (APaT) Per Protocol Population (HbA1c) 191 Patienten Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 229 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlungsgruppe Sitagliptin (N = 37) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 3) Mangelnde Wirksamkeit (N = 7) Fehlende Follow-up Daten (N = 1) Non-Compliance der Studienmedikation (N = 0) Entscheidung des Prüfarztes (N = 5) Verletzung des Prüfplans (N = 1) Widerruf der Einwilligung (N = 15) Abbruch aus anderen Gründen (N = 5)</p> <p>Behandlungsgruppe Glimепirid (N = 39) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 4) Mangelnde Wirksamkeit (N = 2) Fehlende Follow-up Daten (N = 7) Non-Compliance der Studienmedikation (N = 1) Entscheidung des Prüfarztes (N = 4) Verletzung des Prüfplans (N = 5) Widerruf der Einwilligung (N = 11) Abbruch aus anderen Gründen (N = 5)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und	Der erste Patient wurde am 26. August 2010 in die Studie eingeschlossen. Am 31. Oktober 2012 verließ der letzte Patient die Studie. Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, wurden 14 Tage nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Nachbeobachtung	Einnahme der letzten Studienmedikation telefonisch kontaktiert, um zusätzliche Daten zu schweren Nebenwirkungen zu erheben.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen plangemäß abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase, AN: Allokationsnummer, ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse), APaT: All Patients as Treated, AST: Aspartat-Aminotransferase, BMI: Body Mass Index, CABG: Koronararterien-Bypass, eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, EKG: Elektrokardiogramm, FAS: Full Analysis Set, FPG: Fasting Plasma Glucose (Nüchtern-Plasmaglucoese), GLP-1: Glucagon-like-Peptide 1, Hb: Hämoglobin, HbA1c: Hämoglobin A1c, HDL: High Density Lipoprotein, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, IVRS: Interactive Voice Response System, LDL: Low Density Lipoprotein, LOCF: Last Observation Carried Forward, NYHA: New York Heart Association, PP: Per Protocol, PPARγ: Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma, PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie, TG: Triglyzeride, TIA: Transitorische ischämische Attacke, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

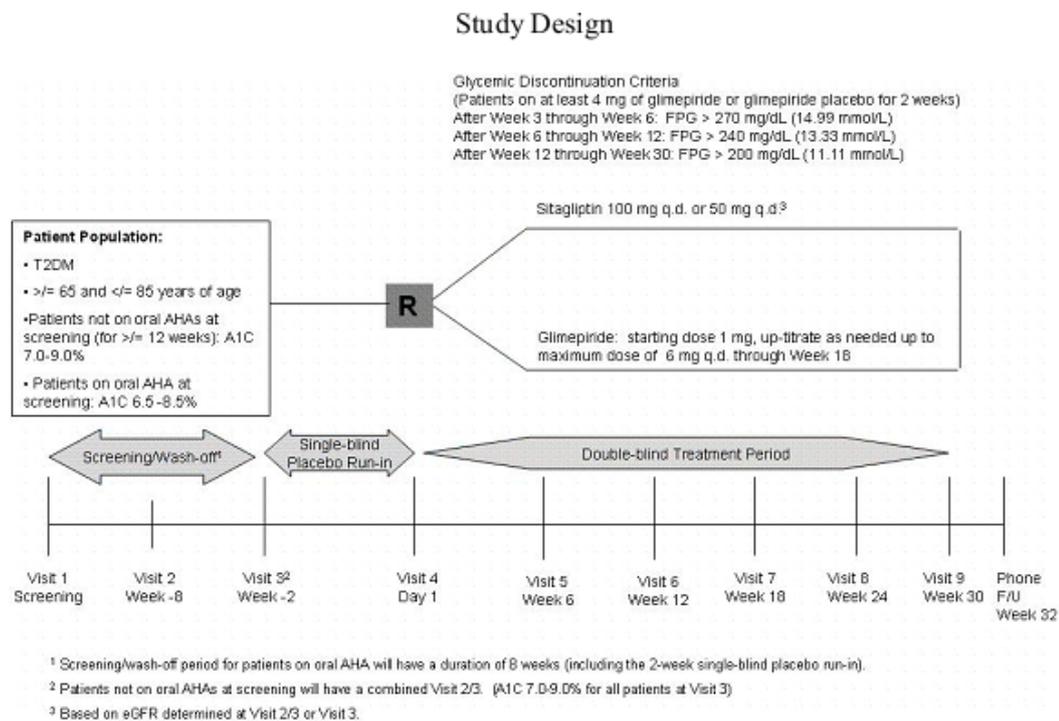


Abbildung 45 (Anhang): Patientenfluss

Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P063

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung und Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker unter Diät und Bewegung alleine unzureichend eingestellt ist:</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid • Inzidenz von vom Patienten dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid • Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Sitagliptin nach 54 Wochen <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid • Veränderung des HbA1c Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin • Veränderung der Nüchternplasmaglukose (FPG) Sitagliptin nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid <p>Studienhypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin ist non-inferior im Vergleich zu Glipizid hinsichtlich der Änderung des HbA1c Wertes nach 54 Wochen im Vergleich zum Baseline-Wert • Patienten im Sitagliptin Behandlungsarm haben eine geringere Inzidenz für hypoglykämische Ereignisse nach 54 Wochen im Vergleich zum Baseline-Wert • Sitagliptin ist gut verträglich
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III, randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, doppelblinde, parallele, klinische Studie</p> <p>Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin oder Glipizid</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Keine relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.</p> <p>Bedingt durch Probleme bei der Patientenrekrutierung wurde nach Studienbeginn die Anzahl der zu rekrutierenden Patienten von 500 auf 430 abgesenkt</p>
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Studienvisite V1 (Screening Visite)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient hat Typ-2-Diabetes mellitus 2. Der Patient leidet an einer mäßigen oder schweren chronischen Nierenfunktionsstörung mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 50 ml/min 3. Es ist unwahrscheinlich, dass der Patient im Verlauf der klinischen Studie dialysepflichtig wird 4. Der Patient ist ≥ 30 Jahre alt 5. Der Patient erfüllt eines der nachfolgenden Kriterien zur Blutzuckereinstellung <ul style="list-style-type: none"> • Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem anti-hyperglykämischen Arzneimittel behandelt und hat einen HbA1c-Wert von $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$ <p><u>ODER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem anti-hyperglykämischen Arzneimittel behandelt, hat einen HbA1c-Wert $> 9\%$ und es ist zu erwarten, dass nach einem Fitnessprogramm und Umstellung der Ernährungsgewohnheiten der HbA1c-Wert spätestens zwei Wochen vor Randomisierung (Studienvisite V4) zwischen $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$ sein wird <p><u>ODER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient erhält eine antihyperglykämische Monotherapie oder niedrig dosierte Kombinationstherapie, hat einen HbA1c-Wert von $\geq 6,5\%$ und $\leq 9\%$ und es ist zu erwarten, dass der HbA1c-Wert nach Absetzen der Therapie und Initiierung eines Fitness- und Diätprogramms spätestens zwei Wochen vor Randomisierung (Studienvisite V4) zwischen $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$ sein wird <p>Studienvisite V4 (zwei Wochen vor Randomisierung)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient hat eine glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von < 50 ml/min (unter Anwendung der MDRD Formel) 2. HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$ <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Studienvisite V1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnese einer Typ-1-Diabetes mellitus Vorerkrankung oder Ketoazidose 2. Patient ist dialysepflichtig oder es ist zu erwarten, dass eine Dialysebehandlung im Verlauf der klinischen Studie erforderlich wird 3. Schwere kardiovaskuläre Erkrankung in den vergangenen 3 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz in den vergangenen 3 Monaten</p> <p>5. Schwere, aktive, periphere vaskuläre Erkrankung</p> <p>6. Diagnose oder Episode eines Schlaganfalls, TIA oder einer neurologische Erkrankung in den vergangenen 3 Monaten</p> <p>7. Behandlung mit einem DPP-4 Inhibitor oder Inkretin-Mimetikum in den vergangenen 3 Monaten</p> <p>Studienvsiste V3</p> <p>1. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglucoſe > 250 mg/dl (13,88 nmol/l) beſtätigt durch wiederholte Meſſungen über einen Zeitraum von 7 Tagen</p> <p>Studienvsiste V4/Woche 2</p> <p>1. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglucoſe > 240 mg/dl (13,32 nmol/l) beſtätigt durch wiederholte Meſſungen über einen Zeitraum von 7 Tagen</p> <p>Studienvsiste V5/Tag 1</p> <p>1. Fingerſtick-Glucoſemeſſung > 240 mg/dl (13,32 nmol/l) oder < 120 mg/dl (6,67 nmol/l),</p> <p>Sonſtige Kriterien</p> <p>1. Kliniſch relevante Abnormalitäten des vor Studienbeginns erhobenen EKGs, inſbeſondere eine QTc > 480 ms</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	177 Studienzentren, davon: USA (29), Aſien (60), Europa (52), Südamerika (17) und ſonſtige Länder (19)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>‚Diät und Bewegung‘ run-in Phase: bis zu 14 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie)</p> <p>Placebo-Run in: 2 Wochen</p> <p>Randomisierte Behandlung: 54 Wochen</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin/Sitagliptin-Placebo</u> Patienten mit einer mäßigen Nierensuffizienz erhielten 50 mg/Tag (25 mg BID) Sitagliptin oder Sitagliptin- Placebo verabreicht Patienten mit einer ſchweren Nierenfunktionsſtörung erhielten 25 mg/Tag (25 mg QD) Sitagliptin oder Sitagliptin- Placebo verabreicht</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Glipizid/Glipizid-Placebo</u> Auf der Baſis von Blutzuckerkontrollen wurde Glipizid oder Glipizid-Placebo in einer Startdoſis von 2,5 mg einmal täglich verabreicht und bei Bedarf auf maximal 20 mg erhöht (in der Sitagliptin-Gruppe erfolgte eine Scheinaufdoſierung des Glipizid-Placebos). Die Titration erfolgte im Abſtand von jeweils mindestens zwei Wochen. Um eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 2,5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nüchtern-Fingerstick-Glukose des Patienten lag bei der Visite im Studienzentrum bei ≥ 120 mg/dl (6,67 mmol/dl) UND • Seit der vorangegangenen Dosiserhöhung waren keine hypoglykämischen Episoden aufgetreten <p>Der Studienarzt entschied über die klinische Notwendigkeit einer weiteren Dosisanpassung. Die Dosis bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.</p> <p>Insulin-Notfall-Medikation</p> <p>Insulin war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar. Während der Verabreichung von Insulin als Notfallmedikation wurde Glipizid bzw. Glipizid-Placebo abgesetzt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54 von FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI, das Erreichen des HbA1c-Zielwerts ($< 6,5$ % bzw. $< 7,0$ %) und die Zeit bis zur Initiierung der Notfallmedikation.</p> <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (< 50 mg/dl; ≤ 70 mg/dl; > 70 mg/dl; Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Schwerwiegende Kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen und Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54.</p> <p>Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.</p> <p>Kardiovaskuläre Ereignisse, die als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse in der Studie beobachtet wurden, wurden durch ein externes medizinisches Gutachterkommittee bestätigt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Kalkulierte Fallzahl von 215 Patienten pro Studienarm:</p> <p>Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid in der Per-Protocol-Population.</p> <p>-Die Gruppengröße von 162 Patienten führt zu einer Power von 90 %, um für eine Grenze von $\delta(\text{HbA1c}) = 0,4 \%$, einer Standardabweichung von 1,1 % und einem α-Level von 0,05 Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Wert Unterschied zwischen Sitagliptin und Glipizid 0 % beträgt.</p> <p>-Berücksichtigung einer Dropout Rate von ca. 25 %</p> <p>Primäres Zielkriterium: Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse</p> <p>-Die Gruppengröße von 215 Patienten führt zu einer Power von 90 % um einen Unterschied in der Inzidenz von 10 % mit einem $\alpha = 0,05$ zu bestimmen.</p> <p>Ursprünglich geplant war die Rekrutierung von insgesamt 500 Patienten, dies wurde im Verlauf der Studie wegen Problemen bei der Rekrutierung auf 430 abgeändert.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine geplante Interimanalysen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs- bzw. Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert entsprechend den drei ausgewählten Stratifizierungsvariablen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nierenstatus des Patienten: <ol style="list-style-type: none"> a. mäßige Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} \geq 30$ bis < 50 ml/min) oder b. schwere Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 30$ ml/min) 2. Anamnese kardiovaskularer Erkrankungen: <ol style="list-style-type: none"> a. früheren kardiovaskularen, zerebrovaskularen oder peripheren vaskularen Erkrankung oder b. keine Vorgeschichte entsprechender Erkrankungen 3. Anamnese eines Herzversagens: <ol style="list-style-type: none"> a. früheres Herzversagen b. kein früheres Herzversagen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Patienten wurden auf eine der beiden Behandlungsgruppen, Sitagliptin und Glipizid-Placebo oder Glipizid und Sitagliptin-Placebo, im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verhältnis 1:1 randomisiert. Die zentrale Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system IVRS auf der Basis eines Computer generierten Zuordnungsschemas. Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientenummer zugeordnet. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Sitagliptin und Glipizid-Placebo oder Glipizid und Sitagliptin-Placebo. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Fall von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfarzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patienten mitgeteilt. Die Behälter mit der Studienmedikation die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
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?	Bezüglich der Sitagliptin- und Glipizid-Studienmedikation waren Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Behandlungsgruppen sichergestellt sowie dadurch, dass die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen identisch erschien.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</p> <p><u>Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 54:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Nierenstatus) und HbA1c-Ausgangswert. - A-priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach Woche 54: $\delta = 0,4 \%$ - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Analysezeitpunkt: 54 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt - <p>Weitere Wirksamkeitszielkriterien</p> <p><u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54: FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (ja/nein), Nierenstatus und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Analysezeitpunkt: 54 Wochen <p><u>Erreichen des HbA1c-Zielwerts (< 6,5 % bzw. < 7,0 %):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population (PP-Population) - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set (FAS - Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Analysezeitpunkt: 54 Wochen - <p>Zeit bis zur Initiierung der Notfallmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kaplan-Meier Verfahren. - Primäre Analysepopulation: All-Patients randomised - Analysezeitpunkt: 54 Wochen <p><u>Sicherheitszielkriterien</u></p> <p><u>Hypoglykämien, Schwerwiegende Kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Berechnung der Inzidenzrate mittels Miettinen und Nurminen. - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 54 Wochen. In der primären Analyse wurden Ereignisse nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie berücksichtigt. - <p><u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54, Körpergewicht, Laborparameter, Hüftumfang, Vitalzeichen, EKG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Population). - Analysezeitpunkt: 54 Wochen. In der primären Analyse wurden Ereignisse nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie berücksichtigt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium wurden folgende Subgruppen analysiert: 1. HbA1c-Ausgangswert (\leq Median; $>$ Median) 2. Nierenstatus ($30 \text{ ml/min} \geq \text{GFR} < 50 \text{ ml/min}$; $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$) 3. Geschlecht 4. Alter (< 65 ; ≥ 65) 5. Ethnische Zugehörigkeit 6. BMI (\leq Median; $>$ Median) 7. Vorbehandlung mit anti-hyperglykämischen Arzneimitteln (ja/nein) 8. Zeit seit der Diagnose Diabetes mellitus (\leq Median; $>$ Median)
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 46
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	Behandlungsgruppe Sitagliptin 211 Patienten wurden randomisiert 210 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Sitagliptin Per Protocol Population (HbA1C): 135 Patienten Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 202 Patienten All-Patients-as-treated-Population: 210 Patienten Behandlungsgruppe Glipizid 212 Patienten wurden randomisiert 212 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Glipizid Per Protocol Population (HbA1c) 142 Patienten Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 205 Patienten All-Patients-as-treated-Population: 212 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlungsgruppe Sitagliptin (N = 47) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 16) Mangelnde Wirksamkeit (N = 2) Entscheidung des Prüfarztes (N = 1) Verletzung des Prüfplans (N = 2) Fehlende Follow-up Daten (N = 1) Widerruf der Einwilligung (N = 24) Abbruch aus anderen Gründen (N = 2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppe Glipizid (N = 42) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 18) Entscheidung des Prüfarztes (N = 3) Verletzung des Prüfplans (N = 2) Fehlende Follow-up Daten (N = 6) Widerruf der Einwilligung (N = 11) Abbruch aus anderen Gründen (N = 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 29. Oktober 2007 in die Studie eingeschlossen. Am 16. März 2011 verließ der letzte Patient die Studie. Patienten die die Studie vorzeitig beendeten wurden über den gleichen Zeitraum weiter betreut wie Patienten, die die Studie regulär beendeten um zusätzliche Daten zu schweren Nebenwirkungen zu erheben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen plangemäß abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. AN: Allokationsnummer, ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse), APaT: All Patients as Treated, BID: Bis in die (zweimal täglich), BMI: Body Mass Index, DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4, eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, EKG: Elektrokardiogramm, FAS: Full Analysis Set, FPG: Fasting Plasma Glucose (Nüchtern-Plasmaglucoese), GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, HbA1c: Hämoglobin A1c, HOMA-β: Homeostatic Model Assessment Beta, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment IR, IVRS: Interactive Voice Response System, LOCF: Last Observation Carried Forward, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, PP: Per Protocol, QD: Quaque die (einmal täglich), QTc: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate), QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Disposition of Patients

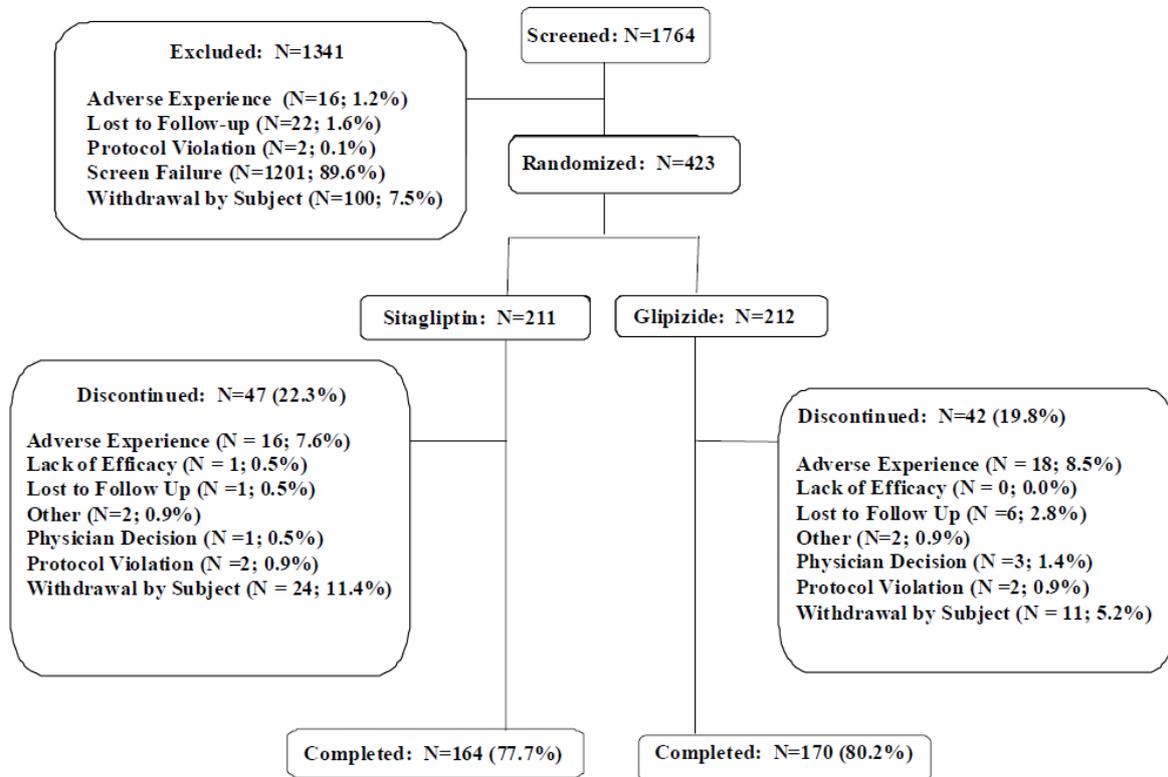


Abbildung 46 (Anhang): Patientenfluss Woche 0 bis 54

Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P073

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker unter Diät und Bewegung alleine unzureichend eingestellt ist:</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin 2. Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Sitagliptin nach 54 Wochen <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inzidenz von durch den Patienten dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid 2. Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid 3. Veränderung der Nüchternplasmaglukose (FPG) Sitagliptin nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid <p>Primäre Studienhypothesen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sitagliptin bewirkt eine signifikante Verbesserung des HbA1c nach 54 Wochen im Vergleich zum Baseline-Wert 2. Sitagliptin ist gut verträglich <p>Sekundäre Studienhypothesen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sitagliptin reduziert die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse im Vergleich zu Glipizid nach 54 Wochen
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III, randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, doppelblinde, parallele klinische Studie.</p> <p>Geeignete Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutzucker und dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung wurden im Verhältnis 1:1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin 25 mg/Tag oder Glipizid</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Probleme mit der Patientenrekrutierung führten zu einer Revision der Fallzahlkalkulation von N = 150 auf N = 125, wodurch sich eine Power von 76 % ergab bei Beibehaltung der sonstigen Variablen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Bei Visite 1 (Screening Visite)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient leidet an Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) 2. Der Patient erhält eine Dialysebehandlung seit mindestens 6 Monaten (Hämodialyse oder peritoneale Dialyse) zum Zeitpunkt der Einwilligung in die klinische Studie 3. Der Patient ist ≥ 30 Jahre alt 4. Der Patient erfüllt eines der nachfolgenden Kriterien zur Blutzuckereinstellung <ul style="list-style-type: none"> • Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem anti-hyperglykämischen Arzneimittel behandelt und hat einen HbA1c-Wert von $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$ <p><u>ODER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem anti-hyperglykämischen Arzneimittel behandelt, hat einen HbA1c-Wert $> 9\%$ und es ist zu erwarten, dass nach einem Fitnessprogramm und Umstellung der Ernährungsgewohnheiten der HbA1c-Wert spätestens zwei Wochen vor Randomisierung (Studienvisite V4) zwischen $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$ sein wird <p><u>ODER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient erhält eine antihyperglykämische Monotherapie oder niedrig dosierte Kombinationstherapie, hat einen HbA1c-Wert von $\geq 6,5\%$ und $\leq 9\%$ und es ist zu erwarten, dass der HbA1c-Wert nach Absetzen der Therapie und Initiierung eines Fitness- und Diätprogramms spätestens zwei Wochen vor Randomisierung (Studienvisite V4) zwischen $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$ sein wird <p>Bei Visite 4 (zwei Wochen vor Randomisierung) HbA1c $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Bei Visite 1 (Screening Visite)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnese einer Typ-1-Diabetes mellitus Vorerkrankung oder Ketoazidose 2. Dialysebehandlung seit < 6 Monaten 3. Schwere kardiovaskuläre Erkrankung in den vergangenen 3 Monaten 4. Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz in den vergangenen 3 Monaten 5. Schwere akute vaskuläre Erkrankung 6. Diagnose oder Episode eines Schlaganfalls, TIA oder einer neurologischen Erkrankung in den vergangenen 3 Monaten 7. Behandlung mit einem DPP-4 Inhibitor oder Inkretin-Mimetikum in den vergangenen 3 Monaten <p>Bei Visite 2</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglucose (FPG) > 260 mg/dl (14,43 mmol/l)</p> <p>2. Der Patient leidet nach Einschätzung des Prüfarztes an Typ-1-Diabetes mellitus, bestätigt durch ein C-peptide ≤ 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l)</p> <p>Bei Visite 3</p> <p>1. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglucose (FPG) > 250 mg/dl (13,88 mmol/l)</p> <p>Bei Visite 4</p> <p>1. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglucose > 240 mg/dl (13,32 mmol/l)</p> <p>Bei Visite 5</p> <p>1. Fingerstick-Glucosemessung > 240 mg/dl (13,32 mmol/l) oder < 120 mg/dl (6,11 mmol/l)</p> <p>2. Klinisch relevante Abnormalitäten des vor Studienbeginns erhobenen EKGs</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	68 Studienzentren, davon: USA (17), Europa (9), Südamerika (10), Asien (22) und sonstige Länder (8)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>„Diät und Bewegung“ Run-in-Phase: bis zu 14 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie)</p> <p>Placebo-Run in: 2 Wochen</p> <p>Randomisierte Behandlung: 54 Wochen <u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin/Sitagliptin-Placebo</u> Patienten erhielten Sitagliptin 25 mg/Tag oder Sitagliptin-Placebo verabreicht.</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Glipizid/Glipizid-Placebo</u> Auf der Basis von Blutzuckerkontrollen wurde Glipizid oder Glipizid-Placebo in einer Startdosis von 2,5 mg einmal täglich verabreicht und bei Bedarf auf maximal 20 mg erhöht (in der Sitagliptin-Gruppe erfolgte eine Scheindosiserhöhung des Glipizid-Placebos). Die Titration erfolgte im Abstand von jeweils mindestens zwei Wochen. Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 2,5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nüchtern-Fingerstick-Glucose des Patienten lag bei der Visite im Studienzentrum bei ≥ 120 mg/dl (6,67 mmol/dl) <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seit der vorangegangenen Dosiserhöhung waren keine hypoglykämischen Episoden aufgetreten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der Studienarzt entschied über die klinische Notwendigkeit einer weiteren Dosisanpassung. Die Dosis konnte bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.</p> <p>Insulin-Notfall-Medikation</p> <p>Insulin war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppelblinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar. Während der Verabreichung von Insulin als Notfallmedikation wurde Glipizid bzw. Glipizid-Placebo abgesetzt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 54 Wochen unter Sitagliptin.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54 von FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI, das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (< 6,5 % bzw. < 7,0 %) und die Zeit bis zur Initiierung der Notfallmedikation.</p> <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (< 50 mg/dl; ≤ 70 mg/dl; > 70 mg/dl; Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Schwerwiegende Kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen und Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54.</p> <p>Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.</p> <p>Kardiovaskuläre Ereignisse, die als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse in der Studie beobachtet wurden, wurden durch ein externes medizinisches Gutachterkommittee bestätigt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der geplanten Auswertung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Kalkulierte Fallzahl von 75 Patienten pro Studienarm:</p> <p>Primäres Zielkriterium: <u>Veränderung des HbA1c-Werts</u> gegenüber dem Ausgangswerts nach 54 Wochen unter Sitagliptin</p> <p>-Die Gruppengröße von 68 Patienten führt zu einer Power von 84 %, um eine Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin von 0,4 % mit einer Standardabweichung von 1,1 % zu festzustellen.</p> <p>-Berücksichtigung einer Dropout Rate von ca. 10 %.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Primäres Zielkriterium: <u>Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse</u></p> <p>-Die Gruppengröße von 75 Patienten führt zu einer Power von 80 % um einen Unterschied in der Inzidenz von 19 % bzw. zu einer Power von 90 % um einen Unterschied von 23 % mit einem $\alpha = 0,05$ zu bestimmen.</p> <p>Probleme mit der Patientenrekrutierung führten zu einer Revision der Fallzahlkalkulation von N = 150 auf N = 125, wodurch sich eine Power von 76 % ergab bei Beibehaltung der sonstigen Variablen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine geplante Interimanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs-bzw. Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert entsprechend den drei ausgewählten Stratifizierungsvariablen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen 2. Anamnese eines Herzversagens 3. Alter <p>woraus insgesamt 5 Strata resultierten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen ohne Anamnese eines Herzversagens 2. Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen und Anamnese eines Herzversagens 3. Keine kardiovaskulären Erkrankungen und Anamnese eines Herzversagens 4. Keine Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und kein Herzversagen und < 65 Jahre 5. Keine Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und kein Herzversagen und ≥ 65 Jahre
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung)	<p>Patienten wurden auf eine der beiden Behandlungsgruppen, Sitagliptin und Glipizid-Placebo oder Glipizid und Sitagliptin-Placebo, im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p>Die zentrale Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system IVRS auf der Basis eines computergenerierten Zuordnungsschemas. Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientenummer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zugeordnet. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Sitagliptin und Glipizid-Placebo oder Glipizid und Sitagliptin-Placebo. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Fall von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfarzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patienten mitgeteilt. Die Behälter mit der Studienmedikation die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
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?	Bezüglich der Sitagliptin- und Glipizid-Studienmedikation waren Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Behandlungsgruppen sichergestellt sowie dadurch, dass die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen identisch erschien.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</p> <p><u>Veränderung des HbA1c-Wertes unter Sitagliptin gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 54:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (ja/nein) und HbA1c-Ausgangswert. - Primäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population), es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation: Completers-Population; - Analysezeitpunkt: 54 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt <p>Weitere Wirksamkeitszielkriterien</p> <p><u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54: FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β,</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>HOMA-IR, QUICKI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (ja/nein) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population), es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation: Completers-Population; - Analysezeitpunkt: 54 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt <p><u>Erreichen des HbA1c-Zielwerts (< 6,5 % bzw. < 7,0 %):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils. - Primäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population), es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation: Completers-Population; - Analysezeitpunkt: 54 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie wurden nicht berücksichtigt <p>Zeit bis zur Initiierung der Notfallmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kaplan-Meier Verfahren. - Primäre Analysepopulation: All-Patients randomised - Analysezeitpunkt: 54 Wochen <p><u>Sicherheitszielkriterien</u></p> <p>Hypoglykämien, Schwerwiegende Kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berechnung der Inzidenzrate mittels Miettinin und Nurminin. - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 54 Wochen. In der primären Analyse wurden Ereignisse nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie berücksichtigt. - <p>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54 Körpergewicht, Laborparameter, Hüftumfang, Vitalzeichen, EKG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 54 Wochen. In der primären Analyse wurden Ereignisse nach Initiierung einer Glycemic Rescue-Therapie berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium wurden folgende Subgruppen analysiert: <ol style="list-style-type: none"> 1. HbA1c Ausgangswert (\leq Median; $>$ Median) 2. Geschlecht 3. Alter ($<$ 65; \geq 65) 4. Ethnische Zugehörigkeit 5. BMI (\leq Median; $>$ Median) 6. Zeit seit der Diagnose Diabetes mellitus (\leq Median; $>$ Median)
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 47
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p>Behandlungsgruppe Sitagliptin 25 mg/Tag 64 Patienten wurden randomisiert 64 Patienten enthielten mindestens eine Dosis Sitagliptin Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 62 Patienten All-Patients-as-treated-Population: 64 Patienten</p> <p>Behandlungsgruppe Glipizid 65 Patienten wurden randomisiert 65 Patienten enthielten mindestens eine Dosis Sitagliptin Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 59 Patienten All-Patients-as-treated-Population: 65 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlungsgruppe Sitagliptin 25 mg/Tag (N = 17) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 7) Ausgeschlossenes Arzneimittel (N = 1) Geplanter Nierentransplantation (N = 1) Protokollverletzungen (N = 3) Widerruf der Einwilligung (N = 5)</p> <p>Behandlungsgruppe Glipizid (N = 20) Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 9) Ausgeschlossenes Arzneimittel (N = 1) Widerruf der Einwilligung (N = 10)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 27. November 2007 in die Studie eingeschlossen. Am 14. März 2011 verließ der letzte Patient die Studie. Patienten die die Studie vorzeitig beendeten wurden über den gleichen Zeitraum weiter betreut wie Patienten, die die Studie regulär beendeten um zusätzliche Daten zu schweren Nebenwirkungen zu erheben.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	durchgeführt und ohne Einschränkungen plangemäß abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		
AN: Allokationsnummer, ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse), APaT: All Patients as Treated, Body Mass Index, DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4, EKG: Elektrokardiogramm, FAS: Full Analysis Set, FPG: Fasting Plasma Glucose (Nüchtern-Plasmaglukose), Hämoglobin A1c, HOMA-β: Homeostatic Model Assessment Beta, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment IR, IVRS: Interactive Voice Response System, LOCF: Last Observation Carried Forward, QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus, TIA: Transitorische ischämische Attacke		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Disposition of Patients

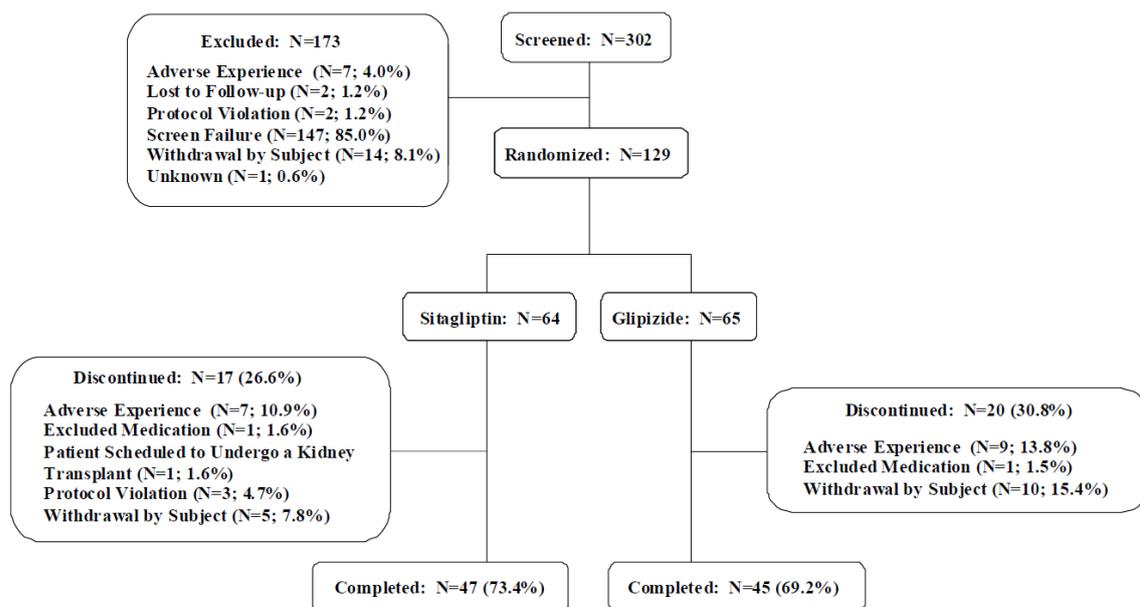


Abbildung 47 (Anhang): Patientenfluss Woche 0 bis 54

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P010

Studie: **P010**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Reports zu den Studien P010, P010-10 und P010-20 werden im Modul 5 übermittelt	P010, P010-10, P010-20

Die Studie P010 setzt sich aus einer Hauptstudie über 12 Wochen und zwei daran anschließenden Extensionsstudien von 40 (P010-10) bzw. 54 Wochen (P010-20) zusammen. Die beiden für diese Nutzenbewertung relevanten Studienarme mit Sitagliptin (100 mg/Tag) bzw. Glipizid wurden über den Gesamtzeitraum von 106 Wochen analysiert und dargestellt. Im Abschnitt 4-F werden die Verzerrungspotentiale dieser 106 Wochen-Analyse und der patientenrelevanten Endpunkte berichtet.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfarzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

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:

In der Studie P010 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfarzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfarzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfarzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes Hypoglykämien fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüffärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts beruht auf einer Complete-Case-Analyse, d. h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. Daher wurden nur 22 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienreport erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

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:

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts beruht auf einer Complete-Case-Analyse, d. h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. Daher wurden nur 22 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienreport erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

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

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüffärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P251

Studie: **P251**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie P251; wird im Modul 5 übermittelt	P251

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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:

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimepirid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven Voice Response System (IVRS) zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimepirid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

In der Studie P251 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimepirid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

Hinsichtlich des Endpunktes Hypoglykämien fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

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

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes Veränderung des Körpergewichts fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

Hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P063

Studie: **P063**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie P063; wird im Modul 5 übermittelt	P063

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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:

Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS) zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

In der Studie P063 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes MACE fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

Hinsichtlich des Endpunktes Hypoglykämien fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes Veränderung des Körpergewichts fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P073

Studie: **P073**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie P073; wird im Modul 5 übermittelt	P073

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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:

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

In der Studie P073 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

Hinsichtlich des Endpunktes Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

Hinsichtlich des Endpunktes Hypoglykämien fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

Hinsichtlich des Endpunktes Veränderung des Körpergewichts fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem IVRS zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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:

Hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.
