Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **9**
Abkürzungsverzeichnis **11**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **15**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 16
4.2 Methodik 32
4.2.1 Fragestellung 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 33
4.2.3 Informationsbeschaffung 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 41
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 41
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte 41
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik 47
4.2.5.3 Meta-Analysen 48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 73
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 87
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 88
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 88
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT 89
4.3.1.3.1.2 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT 95

4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien – RCT ... 99
4.3.1.3.1.4 Veränderung des Körpergewichts – RCT ... 109
4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 113
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 122
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 126
4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT ... 127
4.3.1.3.2.2 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT ... 128
4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien – RCT ... 128
4.3.1.3.2.1 Veränderung des Körpergewichts – RCT ... 134
4.3.1.3.2.2 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 136
4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 139
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse nach Metformindosis aus der Ersteinreichung – RCT ... 141
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 144
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 150
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 150
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 150
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 150
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 151
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 151
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 153
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 153
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 153
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 154
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 155
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 155
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 156
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 156
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 160
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen ... 160
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen ... 160
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen ... 161
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen ... 161
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 161
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen – weitere Untersuchungen ... 161
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen ... 168
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 169
4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen ... 169
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 186

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 193
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 195
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 195
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 196
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 203
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 204
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 204
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 204
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 204
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten..... 204
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien..... 206
4.7 Referenzliste..... 212
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 221
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 226
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 228
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 230
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 359
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 407

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 34
Tabelle 4-2: A priori spezifizierte Auswahl von Preferred Terms des MedDRA Systems zur Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse 42
Tabelle 4-3: Übersicht Meta-Analysen 51
Tabelle 4-4: Übersicht Subgruppenanalysen – Studie P024 und P803 54
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-12: HbA1c-Senkung, Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin 86
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität 90
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (ohne Suizid in der Nachbeobachtungszeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse 96
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien 100

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Patienten mit Ereignissen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Tage mit Ereignis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts ... 109
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 109
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse ... 113
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 122
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
Tabelle 4-35: Übersicht Subgruppenanalysen – Studie P024 und P803 ... 126
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 127
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 130
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 131
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 133
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 134
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 136
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 137

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 139
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus der Ersteinreichung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 142
Tabelle 4-48: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin 145
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 151
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 151
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 152
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 152
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 152
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 154
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 155
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 155
Tabelle 4-57: Studienpool – weitere Untersuchungen 161
Tabelle 4-58: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.. 162
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen 164
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen..... 165
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c – weitere Untersuchungen..... 168
Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 168
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen 170
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 170
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen ... 171
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts MACE Plus – weitere Untersuchungen.. 171
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MACE Plus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 172
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt MACE Plus – weitere Untersuchungen 172
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts MACE – weitere Untersuchungen..... 173

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MACE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 174
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt MACE – weitere Untersuchungen 174
Tabelle 4-73: Operationalisierung der kardiovaskulären Endpunkte – weitere Untersuchungen 175
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 176
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die kardiovaskulären Endpunkte – weitere Untersuchungen .. 176
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Therapieintensivierung – weitere Untersuchungen 177
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapieintensivierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 178
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieintensivierung – weitere Untersuchungen 178
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen 179
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen. 179
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen 180
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 181
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 182
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 182
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen 183
Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung – weitere Untersuchungen 183
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 184
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Hospitalisierung – weitere Untersuchungen 184
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen 185
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen. 185
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen 186

Tabelle 4-92: Übersicht Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 186
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE Plus – weitere Untersuchungen 188
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz – weitere Untersuchungen 191
Tabelle 4-95: Übersicht der Ergebnisse – weitere Untersuchungen 193
Tabelle 4-96: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin 198
Tabelle 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 204
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P024 360
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P803 372
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HARMONY 3 386
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TECOS 396
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P024 408
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P803 417
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY 3 426
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TECOS 434

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Abbildung 2: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode) 93

Abbildung 3: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Gesamtmortalität (ohne Suizid in der Nachbeobachtungszeit) aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode) 93

Abbildung 4: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode) 94

Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse in den Studien P024 und P803 für den Endpunkt Gesamtmortalität (Kumulative Inzidenzkurven) 95

Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse in den Studien P024 und P803 für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (Kumulative Inzidenzkurven)..... 99

Abbildung 7: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell)..... 105

Abbildung 8: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell)..... 105

Abbildung 9: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 und P803 für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) aus RCT (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)..... 106

Abbildung 10: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 und P803 für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) aus RCT (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)..... 106

Abbildung 11: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)..... 107

Abbildung 12: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)..... 107

Abbildung 13: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 und P803 für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien aus RCT (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode).... 108

Abbildung 14: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 und P803 für den Endpunkt Schwerwiegende Hypoglykämien aus RCT (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 108

Abbildung 15: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell) ... 117

Abbildung 16: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell) ... 117

Abbildung 17: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell) ... 118

Abbildung 18: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell) ... 118

Abbildung 19: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell) ... 119

Abbildung 20: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell) ... 119

Abbildung 21: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Pankreatitis aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode) ... 120

Abbildung 22: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Pankreatitis aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode) ... 120

Abbildung 23: Meta-Analyse der der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Nierenfunktionsstörung aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode) ... 121

Abbildung 24: Meta-Analyse der der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Nierenfunktionsstörung aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode) ... 121

Abbildung 25: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonylharnstoff – Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregister ... 157

Abbildung 26: Zeitlicher HbA1c-Verlauf für Studie TECOS (ITT-Population) ... 167

Abbildung 27: Flow-Chart zur Studie P024 ... 371

Abbildung 28: Flow-Chart zur Studie P803 ... 385

Abbildung 29: Flow-Chart zur Studie HARMONY 3 ... 395

Abbildung 30: Flow-Chart zur Studie TECOS ... 406

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AN	Allokationsnummer
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
APaT	All Patients as Treated
APT	All Patients Treated
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1	Angiotensin II-Rezeptor (Subtyp 1)
AUC	Area Under the Curve
BID	Bis in die (zweimal täglich)
BMI	Body Mass Index
CEC	Clinical Endpoint Committee
CECC	Clinical Events Classification Committee
CHF	Congestive Heart Failure (koronare Herzkrankheit)
CMH	Cochrane-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Clinical Study Report
CVD	Herz-Kreislauferkrankung
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
DSMB	Data Safety Monitoring Board
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FPG	Fasting Plasma Glucose (Nüchternplasmaglucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like-Peptide 1, Inkretinhormon
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMA	Homeostatic Model Assessment
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
MACE	Major Adverse Cardiac Events (Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
MTC	Mixed Treatment Comparison
NNH	Number Needed to Harm

Abkürzung	Bedeutung
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
PAC	Pancreatitis Adjudication Committee
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PP	Per Protocol
PPARγ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma
OAD	Orales Antidiabetikum
OC	Observed Case
QD	Quaque die (einmal täglich)
OR	Odds Ratio
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
REML	Restricted Maximum Likelihood Estimation
RevMan	Review Manager
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium/Glucose-Cotransporter-2
SOP	Standard Operating Procedure
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TECOS	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin
TG	Triglyzeridwert
TID	Ter In Die (dreimal täglich)

Abkürzung	**Bedeutung**
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UE	Unerwünschte Ereignisse
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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/Metformin aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses nach § 35a SGB V für Sitagliptin/Metformin einzureichen.

Tabelle 4–A listet die wichtigsten Änderungen im Vergleich zur Ersteinreichung. Zusätzlich zu den Studien P024 und P803 wurde eine neue bewertungsrelevante Studie (HARMONY 3) sowie die kardiovaskuläre Sicherheitsstudie TECOS (Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin) identifiziert. Im Vergleich zur Ersteinreichung wird unsere Gesamtaussage zur Feststellung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens weiter gestärkt.

Tabelle 4–A: Änderungen im vorliegenden Dossier

Änderung zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit	• Überführung der Inhalte in die Dokumentvorlage vom 18.04.2013 • Aktualisierung der Informationsbeschaffung inkl. Dokumentation gemäß der Dokumentvorlage vom 18.04.2013 • Beschreibungen zur 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	• Meta-Analyse zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität • Verzicht auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs, da geeignete Studien für einen direkten Vergleich vorliegen • Darstellung der Ergebnigsse zu Schwerwiegenden Hypoglykämien • Darstellung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung). • Darstellung der nachgereichten Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis

Fragestellung

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

Die Festkombination (Janumet®, Velmetia®) besteht aus Metformin (850 mg bzw. 1.000 mg) und Sitagliptin (50 mg) und wird zweimal täglich verabreicht. Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit den Einzelwirkstoffen vorgenommen, da

die Tagesdosierung der Einzelwirkstoffe in den Studien mit den patientenrelevanten Endpunkten mit der Tagesdosierung der Festkombination vergleichbar und die freie und die feste Kombination bioäquivalent sind.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin, 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 bzw. Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt.

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, Unerwünschte Ereignisse, sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien. Diese Endpunkte sind gemäß §2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (*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 ist 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 plus eine Monotherapie mit Metformin 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 bzw. Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin 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 plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin in Kombination mit Metformin, Anwendung entsprechend Zulassung.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid[a]) in Kombination mit Metformin, Anwendung entsprechend Zulassung.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • 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
a: Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin bzw. Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomized controlled trial		

Für die weitere Untersuchung wurden Studien herangezogen, die die kardiovaskuläre Langzeitsicherheit von Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersuchen.

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, andere

Nutzenbewertungsverfahren). 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 einzelstudienbezogen dargestellt. Neben der Meta-Analyse von Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) sind im vorliegenden Dossier weitere Meta-Analysen vorgesehen. Ziel dieser Meta-Analysen ist die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse.

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

Insgesamt wurden in den drei bewertungsrelevanten Studien 2.837 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als Hämoglobin A1c [HbA1c]) unter einer Metformin-Monotherapie (≥ 1.500 mg/Tag) eingeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 104 Wochen und in der Studie P803 30 Wochen. In der Studie HARMONY 3 wurden die Patienten über 164 Wochen beobachtet mit einer Zwischenauswertung zum Zeitpunkt 104 Wochen. In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. In den Studien P803 und HARMONY 3 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde mit Ausnahme der Veränderung des Körpergewichts in der Studie P024 als hoch eingestuft. Im vorliegenden Dossier zur Festkombination Sitagliptin/Metformin werden die in der MSD Stellungnahme zur Erstbewertung nachgereichten Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis entsprechend der Fachinformationen von Janumet® bzw. Velmetia® ergänzend dargestellt (< 1.700 mg vs. ≥ 1.700 mg). Es zeigt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Sitagliptin über beide Metformindosierungen hinweg. Daher werden die Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen der Festkombination Sitagliptin/Metformin von den Gesamtstudienergebnissen abgeleitet.

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 + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Meta-Analysen: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Mortalität		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesamtmortalität	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85]	0,516		
	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77]	0,019	0,25 [0,08; 0,74][e]	0,012
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	1 (0,3)	307	3 (1,0)	0,37 [0,05; 2,65]	0,530	0,27 [0,10; 0,71][f]	0,008
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49]	0,212	0,26 [0,08; 0,81][g]	0,021
Morbidität		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,17]	0,212		
	P024 (104 Wochen)	588	0 (0,0)	584	6 (1,0)	0,13 [0,03; 0,66]	0,014	n.b.	n.b.
	HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
Hypoglykämien		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	80 (15,4)	0,20 [0,12; 0,34]	<0,001		
	P024 (52 Wochen)	588	18 (3,1)	584	152 (26,0)[h]	0,12 [0,07; 0,19]	<0,001		
	P024 (104 Wochen)	588	18 (3,1)	584	166 (28,4)	0,11 [0,07; 0,17]	<0,001	0,10 [0,07; 0,16][e]	<0,001
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	5 (1,7)	307	55 (17,9)	0,09 [0,04; 0,23]	<0,001	0,12 [0,08; 0,17][f]	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	9 (3,0)	307	66 (21,5)	0,14 [0,07; 0,27]	<0,001		
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P803 (30 Wochen)	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35]	<0,001		
	P024 (52 Wochen)	588	4 (0,7)	584	44 (7,5)	0,17 [0,10; 0,31]	<0,001		
	P024 (104 Wochen)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]	<0,001	n.b.	n.b.
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	n.a.	307	24 (7,8)	-	-		
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
Schwere Hypoglykämien[i]	P803 (30 Wochen)	516	2 (0,4)	518	11 (2,1)	0,25 [0,08;0,74]	0,013		
	P024 (52 Wochen)	588	2 (0,3)	584	14 (2,4)	0,22 [0,08;0,58]	0,003		
	P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	16 (2,7)[h]	0,20 [0,08;0,52][h]	0,001	0,20 [0,08; 0,52][e]	0,001
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	-	-	0,24 [0,10; 0,58][f]	0,002
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	1 (0,3)	307	1 (0,3)	1,02 [0,06; 16,29]	>0,999		
Schwerwiegende Hypoglykämien[j]	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62]	0,530		
	P024 (52 Wochen)	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88]	0,033		
	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]	0,011	n.b.	n.b.
	HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		

(Fortsetzung)

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

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Meta-Analysen: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Veränderung des Körpergewichts		**N[k]**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[l]**	**N[k]**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[l]**	**Mittelwertdifferenz[l] [95 %-KI]**	**p-Wert[l]**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P803 (30 Wochen)	465	-0,8 (0,2)	461	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,3; -1,6]	<0,001		
	P024 (104 Wochen)	253	-1,6 (0,3)	261	0,7 (0,3)	-2,3 [-3,0; -1,6]	<0,001		
	HARMONY 3 (104 Wochen)	300	-0,9 (0,2)	302	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,7; -1,4]	<0,001		
	HARMONY 3 (156 Wochen)	89	-2,1 (4,1)	102	1,2 (0,5)	-3,2 [-11,3; 4,9]	0,406		
Unerwünschte Ereignisse		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	P803 (30 Wochen)	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	0,84 [0,75; 0,95]	0,004		
	P024 (104 Wochen)	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	0,94 [0,88; 0,99]	0,024	0,94 [0,89; 0,98][e]	0,006
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	228 (75,5)	307	248 (80,8)	0,93 [0,86; 1,02]	0,128	0,95 [0,91; 1,00][f]	0,033
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	251 (83,1)	307	261 (85,0)	0,98 [0,91; 1,05]	0,541		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12]	0,530		
	P024 (104 Wochen)	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19]	0,530	0,89 [0,68; 1,16][e]	0,400
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	27 (8,9)	307	29 (9,4)	0,95 [0,57; 1,56]	0,871	0,88 [0,68; 1,14][f]	0,338
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42]	0,712		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	P803 (30 Wochen)	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05]	0,020		
	P024 (104 Wochen)	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35]	0,530	0,81 [0,53; 1,26][e]	0,358
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	12 (4,0)	307	14 (4,6)	0,87 [0,41; 1,85]	0,804	0,78 [0,51; 1,20][f]	0,263
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57]	0,533		
Pankreatitis[m]	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,371		
	P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	0 (0,0)	7,35 [0,46; 117,67]	0,212	7,35 [0,46; 117,67][e]	0,159
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	-	-	1,95 [0,20; 18,76][f]	0,563
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515		
Nierenfunktionsstörung[m]	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	0 (0,0)	-	-		
	P024 (104 Wochen)	518	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]	<0,999		
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515	0,80 [0,21; 2,95][e,f]	0,733
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515		

(Fortsetzung)

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

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Meta-Analysen: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		**N[n]**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[o]**	**N[n]**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[o]**	**Mittelwertdifferenz[o] [95 %-KI]**	**p-Wert[o]**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D (VAS)	P803 (30 Wochen)	488	2,1 (0,5)	493	2,5 (0,5)	-0,48 [-1,91; 0,95]	0,514		
	P024 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
	HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methode
e: Meta-Analyse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen)
f: Meta-Analyse der Studienergebnisse zum längst verfügbaren Zeitraum (P024: 104 Wochen; HARMONY 3: 164 Wochen)
g: Meta-Analyse der Studienergebnisse ohne Berücksichtigung des Suizids im Glipizid-Arm der Studie P024 (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen)
h: Erratum im Erstdossier
i: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
j: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
k: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (P024 und P803: all-patients-as-treated; Complete-Case-Analysen; HARMONY 3: intention-to-treat; Fehlende Daten wurden mittels LOCF Verfahren ergänzt (Woche 104); Observed-Case-Population (Woche 156)).
l: ANCOVA Modell adjustiert für Behandlung, vorherige antidiabetische Therapie (nur P024); Region (nur P803 und HARMONY 3), Gewicht zu Studienbeginn, vorangegangene Myokardinfarkte (nur HARMONY 3) und Alterskategorie (nur HARMONY 3).
m: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
n: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set; Fehlende Daten wurden mittels LOCF Verfahren ergänzt)
o: ANOCVA-Modell mit Kovariablen Behandlung und EQ-5D VAS-Ausgangswert.
ANCOVA: Analysis of Covariance; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesamtmortalität

Innerhalb von 104 Wochen traten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin signifikant weniger Todesfälle auf. In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Todesfall unter Glimepirid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde. In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb von 164 Wochen insgesamt 2 Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und 6 Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Gesamtmortalität bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Peto-OR = 0,25; 95 %-KI: [0,08; 0,74]; p = 0,012). Die weiteren durchgeführten Meta-Analysen für den Endpunkt Gesamtmortalität bestätigen die Robustheit dieses Ergebnisses.

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Innerhalb von 104 Wochen traten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin signifikant weniger Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse auf (Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 2 Ereignisse beobachtet wurden. 6 der 8 Schweren Kardiovaskulären Ereignisse können der kardialen Morbidität zugeordnet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern der Studien P024 und P803 (104 Wochen vs. 30 Wochen) wird von einer Meta-Analyse der Einzelstudienergebnisse abgesehen. Für die Studie HARMONY 3 werden keine Ergebnisse berichtet, da dieser Endpunkt nicht erhoben wurde.

Hypoglykämien

Die Einzelstudienergebnisse wie auch die Meta-Analysen zeigen für Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin (p < 0,001).

Die Ergebnisse der Studien P803 und P024 zeigen für Schwere Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin (P803: p = 0,013; P024: p = 0,001). In der Studie HARMONY 3 trat innerhalb von 164 Wochen insgesamt jeweils 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin und unter Glimepirid + Metformin auf. Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Peto-OR = 0,20; 95 %-KI: [0,08; 0,52]; p = 0,001). Die weiteren durchgeführten Meta-Analysen für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien bestätigen die Robustheit dieses Ergebnisses.

Die Ergebnisse der Studie P024 zeigen für Schwerwiegende Hypoglykämien sowohl zu Woche 52 wie auch zu Woche 104 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin (p = 0,033 bzw. p = 0,011). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 3 Ereignisse beobachtet wurden.

Veränderung des Körpergewichts

Nach 104 Wochen zeigte sich in der Zulassungsstudie P024 ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,3 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glipizid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-3,0; -1,6]; p < 0,001). In der Studie P803 zeigte sich nach 30 Wochen ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-2,3; -1,6]; p < 0,001). In der Studie HARMONY 3 zeigte sich nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-2,7; -1,4]; p < 0,001). Zu Woche 156 ist ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin sichtbar. Aufgrund der unterschiedlichen Analysemethoden in den Einzelstudien wird von einer Meta-Analyse der Ergebnisse abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigt sich in den beiden Studien P024 und P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (P024: RR = 0,94; 95 %-KI: [0,88; 0,99]; p = 0,024; P803: RR = 0,84; 95 %-KI: [0,75; 0,95]; p = 0,004). In der Studie HARMONY 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin. Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (RR = 0,94; 95 %-KI: [0,89; 0,98]; p = 0,006). Die weitere durchgeführte Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bestätigt die Robustheit dieses Ergebnisses.

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich in den Einzelstudien sowie in den Meta-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen zeigt sich in den Studien P024 und HARMONY 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin. In der Studie P803 brachen 1,9 % der Patienten unter Sitagliptin + Metformin und 0,4 % der Patienten unter Glimepirid + Metformin wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie ab (Peto-

OR = 3,86; 95 %-KI: [1,24; 12,05]; p = 0,020). In den Meta-Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich in den Einzelstudien sowie in den Meta-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P803 zeigt sich nach 30 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin auf der Visuellen Analogskala des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Weitere Untersuchungen

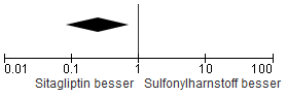
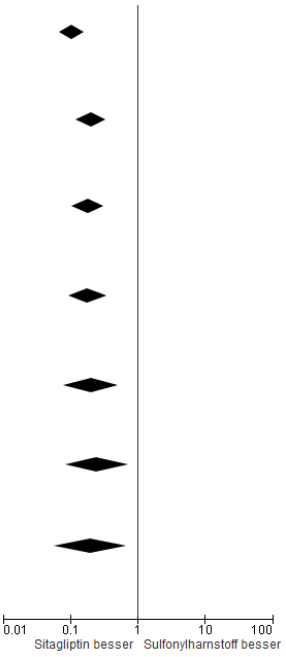
In dem vorliegenden Dossier wird die kardiovaskuläre Sicherheitsstudie TECOS ergänzend dargestellt. Diese wurde über die Studienliste als geeignete Studie zur Beschreibung der kardiovaskulären Sicherheit einer Therapie mit Sitagliptin identifiziert. Somit liegen die in den Tragenden Gründen des G-BA zu Sitagliptin bzw. Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil für Sitagliptin vor.

Die Studie TECOS untersuchte in einem Kollektiv von 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die kardiovaskuläre Sicherheit sowie das generelle Sicherheitsprofil von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde als hoch eingestuft. Es zeigte sich kein Anstieg von Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz; unter Sitagliptin treten Hospitalisierungen signifikant seltener auf (HR = 0,93; 95 %-KI: [0,87; 0,99]; p = 0,031). Mit dieser Studie wird der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit einer Therapie mit Sitagliptin erbracht.

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 + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Ereignisanteil** (Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin)		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Wahrscheinichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität				
Gesamtmortalität	P024 & HARMONY 3 (104 Wochen): Peto-OR = 0,25 [0,08; 0,74]; p = 0,012 0,2 % vs. 1,2 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,14 [0,00; 6,85]; p = 0,516 0,0 % vs. 0,2 %		erheblich ("erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer")	Beleg
Morbidität				
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P024 (104 Wochen): Peto-OR = 0,13 [0,03; 0,66]; p = 0,014 0,0 % vs. 1,0 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,14 [0,01; 2,17]; p = 0,212 0,0 % vs. 0,4 %		erheblich ("weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")	Beleg
Hypoglykämien				
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P024 & HARMONY 3 (104 Wochen): RR = 0,10 [0,07; 0,16]; p < 0,001 2,6 % vs. 24,8 % P803 (30 Wochen): RR = 0,20 [0,12; 0,34]; p < 0,001 3,1 % vs. 15,4 %		beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")	Beleg
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P024 (104 Wochen): Peto-OR = 0,18 [0,10; 0,32]; p < 0,001 0,9 % vs. 8,2 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,18 [0,09; 0,35]; p < 0,001 0,6 % vs. 6,4 %			
Schwere Hypoglykämien[b]	P024 & HARMONY 3 (104 Wochen): Peto-OR = 0,20 [0,08; 0,52]; p = 0,001 0,2 % vs. 1,8 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,25 [0,08; 0,74]; p = 0,013 0,4 % vs. 2,1 %			
Schwerwiegende Hypoglykämien[c]	P024 (104 Wochen): Peto-OR = 0,20 [0,06; 0,69]; p = 0,011 0,2 % vs. 1,5 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,37 [0,05; 2,62]; p = 0,530 0,2 % vs. 0,6 %		erheblich ("relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")	
Veränderung des Körpergewichts				
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P024 (104 Wochen): MWD = -2,3 [-3,0; -1,6]; p < 0,001 P803 (30 Wochen): MWD = -2,0 [-2,3; -1,6]; p < 0,001 HARMONY 3 (156 Wochen): MWD = -3,2 [-11,3; 4,9]; p = 0,406		gering ("relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")	Beleg

(Fortsetzung)

Tabelle 4–E: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Fortsetzung)

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Ereignisanteil** (Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin)	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Wahrscheinichkeit des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
Pankreatitis[d]			
Nierenfunktionsstörung[d]			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EQ-5D (VAS)	kein Zusatznutzen		

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).
b: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
c Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
d: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.
KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesamtmortalität

Ein wichtiges Therapieziel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die Reduktion der Mortalität. Dieser Endpunkt wird auch vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

- Insgesamt traten in den drei Studien P024, P803 und HARMONY 3 vier Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und 18 Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin auf.

- Die Meta-Analyse der Studien mit gleicher Studiendauer zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Peto-OR = 0,25; 95 %-KI: [0,08; 0,74]; p = 0,012).

- Es zeigt sich ein von der Metformindosis unabhängiger Therapieeffekt von Sitagliptin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist generell als niedrig zu bewerten.

- Es liegen zwei (meta-analysierte) Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; das Konfidenzintervall liegt vollständig unter 0,85, so dass das Ausmaß als erheblich anzusehen ist.

- Nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt eine *"erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** im direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin.

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes ist relevant, dass ihr kardiovaskuläres Risiko mit der blutzuckersenkenden Intervention nicht weiter steigt. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff alleine wurden nie ausgeräumt.

- In der Studie P024 traten innerhalb von 104 Wochen 6 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse unter Glipizid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde (Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014).

- In der Studie P803 traten innerhalb von 30 Wochen 2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse unter Glimepirid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde.

- Es zeigt sich ein von der Metformindosis unabhängiger Therapieeffekt von Sitagliptin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse ist generell als niedrig zu bewerten.

- Es liegen zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; das Konfidenzintervall liegt vollständig unter 0,75, so dass das Ausmaß als erheblich anzusehen ist.

- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** im direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin.

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 sich nach 104 Wochen in der Meta-Analyse der Studien P024 und HARMONY 3 wie auch nach 30 Wochen in der Studie P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin ($p < 0{,}001$).

- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl zeigt sich nach 104 Wochen in der Studie P024 wie auch nach 30 Wochen in der Studie P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin ($p < 0{,}001$).

- Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigt sich nach 104 Wochen in der Meta-Analyse der Studien P024 und HARMONY 3 wie auch nach 30 Wochen in der Studie P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Meta-Analyse P024 & HARMONY 3: $p = 0{,}001$; P803: $p = 0{,}013$).

- Für den Endpunkt Schwerwiegende Hypoglykämien zeigt sich nach 104 Wochen in der Studie P024 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin ($p = 0{,}011$). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 3 Ereignisse beobachtet wurden.

- Es zeigt sich ein von der Metformindosis unabhängiger Therapieeffekt von Sitagliptin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist generell als niedrig zu bewerten.

- In allen drei qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten Studien sind konsistente Effekte zu beobachten: Für Patienten unter Sitagliptin + Metformin ist das Risiko, eine symptomatische Hypoglykämie einschließlich schwerer bzw. schwerwiegender Hypoglykämien zu erfahren, statistisch signifikant reduziert.

- Es liegen drei Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; das Konfidenzintervall liegt vollständig unter 0,80 bzw. 0,75, so dass das Ausmaß als beträchtlich bzw. erheblich anzusehen ist.

- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl sowie die Vermeidung von Schweren Hypoglykämien eine *"bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen"*.

- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Schwerwiegenden Hypoglykämien eine *"relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"*.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Hypoglykämien ein **Beleg auf einen Zusatznutzen von beträchtlichen bis erheblichen Ausmaß**.

Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ-2-Diabetes ist übergewichtig bzw. adipös, so dass jede arzneimittelbedingte Gewichtszunahme zu vermeiden ist. In den adipösen Patientenpopulationen der Studien P024 (BMI = 31 kg/m^2), P803 (BMI = 30 kg/m^2) und HARMONY 3 (BMI = 32 kg/m^2) sind konsistente Therapieeffekte zu beobachten: Patienten unter Sitagliptin + Metformin nehmen statistisch signifikant weniger Körpergewicht zu.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- In allen drei qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten Studien ist der Effekt konsistent.

- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"relevante Vermeidung von Nebenwirkungen"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts ein **Beleg auf einen geringen Zusatznutzen** im direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin.

GESAMTFOLGERUNG

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Patienten mit Typ-2-Diabetes Mellitus inakzeptabel sein kann: Gewichtzunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, mitunter letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff wurden nie ausgeräumt.

Für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin wird belegt

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

Über zwei Jahre ferner

- eine kardiovaskuläre Überlegenheit,
- eine geringere Gesamtsterblichkeit.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin + Metformin 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 Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin 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 in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Festkombination (Janumet®, Velmetia®) besteht aus Sitagliptin (50 mg) und Metformin (850 mg bzw. 1.000 mg) und wird zweimal täglich verabreicht. Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit den Einzelwirkstoffen vorgenommen (1), da die Tagesdosierung der Einzelwirkstoffe in den Studien mit der Tagesdosierung der Festkombination vergleichbar und die freie und die feste Kombination bioäquivalent sind (2).

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin, 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 bzw. Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt (3, 4).

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, Unerwünschte Ereignisse, sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität 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 plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin in Kombination mit Metformin, Anwendung entsprechend Zulassung (5, 6).	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid[a]) in Kombination mit Metformin, Anwendung entsprechend Zulassung.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens eines der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Gesamtmortalität • Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse • Hypoglykämien • Veränderung des Körpergewichts • Unerwünschte Ereignisse • Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen (7)	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7

a: Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin bzw. Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt (3, 4).

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomized controlled trial

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin, 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 bzw. Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt (3, 4). Die Endpunkte stellen gemäß § 2 Abs. 3 der 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 (7). 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 (8) 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 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 (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 Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgten in den Studienregistern 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 Rechercheschritte. 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 erfüllten 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):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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-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-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die 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.

---

[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.

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Ergebnisse beziehen sich auf erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Als Patientencharakteristika werden für die Studien P024, P803 und HARMONY 3 das Alter, das Geschlecht, das Körpergewicht, der Body Mass Index (BMI), die Diabetesdauer, der HbA1c-Ausgangswert, die tägliche Metformindosis, die ethnische Gruppe und der Anteil an Therapieabbrechern berichtet.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, Unerwünschte Ereignisse sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität sind gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) patientenrelevant (9). 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 (10). Dieser Endpunkt wird auch vom IQWiG und vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet (11, 12).

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist relevant, dass ihr kardiovaskuläres Risiko mit der blutzuckersenkenden Intervention nicht weiter steigt (7, 13).

Im Nutzendossier wird daher der Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; „Major Adverse Cardiovascular Events“) (13) 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 FDA später vorgeschlagenen Operationalisierung des Sicherheitsendpunkts „FDA-defined costum major adverse events“ fünf zusätzliche Preferred Terms des MedDRA Systems (siehe Tabelle 4-2). In den Studien P024 und P803 wurde ein einzelnes Ereignis (sudden cardiac death) einem dieser fünf zusätzlichen Begriffe zugeordnet. Dieses Ereignis wird jedoch nach FDA über das Kriterium "kardiovaskulärer Tod" erfasst, 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) (14)**	**FDA-defined costum major adverse cardiovascular events (15)**
Basal ganglia infarction	X	
Sudden cardiac death	X[a]	
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

Preferred Term	Sitagliptin (major adverse cardiovascular events) (14)	FDA-defined costum major adverse cardiovascular events (15)
Embolic cerebral infarction	X	X
Embolic stroke	X	X
Cerebellar artery thrombosis	X	
Cerebellar embolism	X	
Haemorrhagic cerebral infarction	X	X
Haemorrhagic stroke	X	X
Haemorrhagic transformation stroke	X	X
Ischaemic cerebral infarction	X	X
Ischaemic stroke	X	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, die in den Studien P024 und P803 beobachtet wurden.
FDA: U.S. Food and Drug Administration

Der G-BA beschreibt in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Sitagliptin bzw. Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013, dass er die von MSD gewählte Operationalisierung als ungeeignet für eine Nutzenbewertung nach AMNOG sieht. Um für die Nutzenbewertung geeignet zu sein, sollen die Einzelkomponenten separat dargestellt werden. Ergänzend werden in dem 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.

Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (10).

Hypoglykämien bringen eine Vielzahl negativer Konsequenzen mit sich (16). Eine Hypoglykämie kann die Lebensqualität des betroffenen Patienten stark beinträchtigen (17-19). Darüber hinaus sind Hypoglykämien mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (20-22) und einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden (20, 23). Auch tragen Hypoglykämien zu den steigenden Gesundheitskosten durch benötigte medizinische Betreuung oder den krankheitsbedingten Arbeitsausfall bei (17, 24). Darüber hinaus präferieren Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus vor allem die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere hypoglykämischer Episoden (25-28).

Schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien haben die gefährlichsten Verläufe (29):

- 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 (29):

- 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 Untersuchung wurden simultan Blutglukose und EKG über 24 Stunden bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes analysiert (30). 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 (31). Die Daten dieser Studie legen einen Zusammenhang zwischen einem gesteigerten Risiko für ventrikuläre 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 (≤ 3,9 mmol/l) (Finger-Stick-Test)

- Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤ 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 (3, 32-34). 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 Bewusstseinstrübung, 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 der IQWiG Methoden 4.2 patientenrelevant (11).

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 (10). 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“ (35). Darüber hinaus präferieren Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus Therapien, die das Körpergewicht nicht negativ beeinflussen (25-28). 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 (11). 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 (36) dargestellten Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung) berichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Typ-2-Diabetes mellitus geht mit einem bedeutsamen Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität einher. Daher stellt der Erhalt der Lebensqualität ein wesentliches Ziel der Diabetestherapie dar (37). Die Erfassung der Lebensqualität erfolgt für die Studie P803 über den indikationsübergreifenden validierten Fragebogen EQ-5D, welcher auch häufig in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzt wird (38, 39). Er besteht aus zwei Teilen – einem deskriptiven System und einer visuellen Analogskala (VAS) (39). Wie bei der Ersteinreichung wird die VAS dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Analysepopulationen

Die Analysen der Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (nur P024 und P803), Hypoglykämien und Unerwünschte Ereignisse für die Studien P024, P803 und HARMONY 3 basieren auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (All Patients as Treated [APaT]-Population).

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie P803 basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt (Full Analysis Set [FAS]-Population).

Die Analyse des Endpunktes Veränderung des Körpergewichts basiert für die Studien P024 und P803 auf der APaT-Population und für die Studie HARMONY 3 auf der Intention to Treat (ITT)-Population. Die ITT-Auswertung für die Studie HARMONY 3 basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob einzelne Patienten die Therapie erhalten haben oder nicht.

Auswertungsmethoden

Für binäre Endpunkte (Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse) wird das Relative Risiko (RR) als Effektschätzer berechnet. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % bzw. ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wird die Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos angegeben. Die p-Werte werden für das Relative Risiko bzw. für die Peto-Odds Ratio mit einem unbedingten, exakten Test berechnet (CSZ-Methode) (40). 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 kontinuierliche Endpunkte (Veränderung des Körpergewichts, Gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden 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 bei den Studien P024 und P803 auf Complete-Case-Analysen, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. Hingegen wurden in der HARMONY 3 Studie fehlende Werte im Endpunkt Veränderung des Körpergewichts für die Auswertungen

zu Woche 104 mit der Last-observation-carried-forward-Methode (LOCF) ersetzt. Auswertungen zu Woche 156 basieren hingegen auf der Observed Case (OC)-Population.

Für die Ersetzung fehlender Werte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird bei der Studie P803 die LOCF Methode angewandt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.3) 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.

Die Studien P024, P803 und die bewertungsrelevanten HARMONY 3 Studienarme untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin in Kombination mit Metformin und sind somit hinsichtlich der medizinischen Fragestellung und Methodik vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2).

Eine Ausnahme stellt der dargestellte Endpunkt Veränderung des Körpergewichts dar. Für diesen Endpunkt wird aufgrund der unterschiedlichen Analysemethoden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4) in den Einzelstudien von einer Meta-Analyse der Ergebnisse abgesehen (41).

Für die Meta-Analysen von binären Endpunkten wird das Relative Risiko herangezogen und basierend auf Modellen mit zufälligen Effekten zusammengefasst. Bei Ereigniszahlen von ≤ 1 % bzw. ≥ 99 % in mindestens einem Studienarm wird die Peto-Odds Ratio statt dem Relativen Risiko verwendet und mithilfe der Peto-Methode zusammengefasst (42). Für die Meta-Analysen der Hazard Ratios der HbA1c adjustierten Analysen für den Endpunkt Hypoglykämien wurde der Logarithmus des relativen Effekts und der dazugehörige Standardfehler berechnet und diese mithilfe der Inversen-Varianz-Methode zusammengefasst (42).

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

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit der von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG durchgeführten Studie HARMONY 3 wird keine metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse durchgeführt.

Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität (43). Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), werden die Effektschätzer aus den Studien sowie der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall mittels Forest Plots graphisch dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird untersucht, ob methodische oder klinische Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Ist dies nicht der Fall und zeigen die einzelnen Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt, werden die Einzelstudienergebnisse mithilfe von Modellen mit zufälligen Effekten zusammengefasst und als Forest Plots graphisch dargestellt (42).

Die Meta-Analysen des vorliegenden Dossiers wurden mit SAS Version 9.3 durchgeführt; die Meta-Analysen aus der Ersteinreichung mit dem Review Manager (RevMan).

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.

Im vorliegenden Dossier sind folgende weitere Meta-Analysen neben der Meta-Analyse von Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) vorgesehen: Meta-Analysen der Ergebnisse zum längst verfügbaren Zeitraum (P024: 104 Wochen; HARMONY 3: 164 Wochen); Meta-Analysen der Hazard Ratios der HbA1c adjustierten Analysen für den Endpunkt Hypoglykämie aus der Ersteinreichung (Tabelle 4-3).

Ziel dieser Meta-Analysen ist die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Studiendauer.

Tabelle 4-3: Übersicht Meta-Analysen

	Meta-Analysen		
Endpunkt	**P024 (104 Wochen) + HARMONY 3 (104 Wochen)** *Effektmaß: Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio*	**P024 (104 Wochen) + HARMONY 3 (164 Wochen)** *Effektmaß: Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio*	**P803 (30 Wochen) + P024(52 Wochen)** *Effektmaß: Hazard Ratio*
Mortalität			
Gesamtmortalität	X[a]	X	–
Morbidität			
Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse	–[b]	–[b]	–
Hypoglykämien			
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	X	X	X
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	–[b]	–[b]	X
Schwere Hypoglykämien[c]	X	X	X
Schwerwiegende Hypoglykämien[d]	–[e]	–[e]	X
Veränderung des Körpergewichts			
Veränderung zum Ausgangswert in kg	–[f]	–[f]	–[f]
Unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	X	X	–
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	X	X	–
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	X	X	–
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[g]	X	X	–

	Meta-Analysen		
Endpunkt	**P024 (104 Wochen) + HARMONY 3 (104 Wochen)** *Effektmaß: Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio*	**P024 (104 Wochen) + HARMONY 3 (164 Wochen)** *Effektmaß: Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio*	**P803 (30 Wochen) + P024(52 Wochen)** *Effektmaß: Hazard Ratio*

a: Neben der Meta-Analyse von Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) wird eine zusätzliche Auswertung vorgenommen, um die Robustheit der Ergebnisse im Erstdossier zu untersuchen: Meta-Analyse der Studienergebnisse ohne Berücksichtigung des Suizids im Glipzid-Arm der Studie P024 (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen).

b: Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit der von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG durchgeführten Studie HARMONY 3 werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

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

e: Diese Operationalisierung liegt in der Studie HARMONY 3 nicht vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

f: Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts wird aufgrund der unterschiedlichen Analysemethoden (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) in den Einzelstudien von einer Meta-Analyse der Ergebnisse abgesehen (41).

f: Pankreatitis und Nierenfunktionsstörung.

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 beiden Studien P024 und P803 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 (Tabelle 4-4). In Bezug auf das Krankheitsstadium werden in diesem Modul nur Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bewertet, bei denen eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Im vorliegenden Dossier zur Festkombination Sitagliptin/Metformin werden die in der MSD Stellungnahme zur Erstbewertung nachgereichten Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis entsprechend der Fachinformation von Janumet® bzw. Velmetia® ergänzend dargestellt (< 1.700 mg vs. ≥ 1.700 mg).

Ergänzend werden in dem vorliegenden Dossier die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten Subgruppen nach Region dargestellt. Die Subgruppenanalyse nach Region wurde aufgrund der neuen Formatvorlage vom 18. April 2013 ergänzt.

Ergeben sich bei Betrachtung von Subgruppen keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, wird überprüft, ob die Gesamtstudienergebnisse für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen den Subgruppen und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Zeigt der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p \geq 0{,}2$) und unterscheiden sich die Subgruppenergebnisse nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, ist es möglich, den Zusatznutzen über die Gesamtstudienergebnisse zu quantifizieren.

Tabelle 4-4: Übersicht Subgruppenanalysen – Studie P024 und P803

Subgruppenmerkmal	**P024**	**P803**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Post hoc[a,b]	Post hoc[a,b]
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Post hoc[a,b]	Post hoc[a,b]
Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post hoc[a,b]	Post hoc[a,b]
Metformin (< 1.700 mg vs. ≥ 1.700 mg)	Post hoc[c]	Post hoc[c]

a: Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse und Schwerwiegende Hypoglykämien erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen, da die geringen Ereigniszahlen in beiden Studien keine sinnvoll interpretierbaren Subgruppenanalysen erlauben.

b: Es werden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis und Nierenfunktionsstörung) durchgeführt, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf die einzelnen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse übertragbar sind.

c: Im vorliegenden Dossier zur Festkombination Sitagliptin/Metformin werden die in der MSD Stellungnahme zur Erstbewertung nachgereichten Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis entsprechend der Fachinformation von Janumet® bzw. Velmetia® ergänzend dargestellt.

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit der von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG durchgeführten Studie HARMONY 3 werden für diese Studie keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch

[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.*

„Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

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

---

[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. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da geeignete Studien für einen direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P015	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen	– Placebo (4 Wochen) danach Sitagliptin 50 mg BID (4 Wochen) – Sitagliptin 50 mg BID (4 Wochen) danach Placebo (4 Wochen) Basismedikation: Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P020	ja	ja	abgeschlossen	Phase A (placebo-kontrolliert): 24 Wochen Phase B (aktiv-kontrolliert): 80 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (wechseln in Phase B in den Glipizid-Arm) Notfalltherapie mit Pioglitazon 15 mg QD zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in beiden Armen (nur in Phase A) Phase B: – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1:500 mg/Tag – Glipizid 5 mg (Aufdosierung bis max. 15 mg/Tag) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P024	ja	ja	abgeschlossen	52 bzw. 104 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Glipizid 5 mg/Tag (Aufdosierung bis max. 20 mg/Tag) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P036 (Basis-studie: Phase A und B)	ja	ja	abgeschlossen	Phase A (placebo-kontrolliert): 24 Wochen Phase B (aktiv-kontrolliert): 30 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg BID – Metformin 1.000 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/1.000 mg BID

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					– Placebo (24 Wochen) danach Metformin 1.000 mg BID Nicht randomisierte, offene Kohorte (nur in Phase A): – Ko-Administration von Sitagliptin/Metformin 50/1.000 mg BID
P036-10 (Exten-sion-studie: Phase C)	nein	ja	abgeschlossen	Phase C: 50 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg BID – Metformin 1.000 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/1.000 mg BID – Metformin 1.000 mg BID
P053	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P057	nein	ja	abgeschlossen	Phase A (doppelblind): 12 Wochen Phase B (offen): 40 Wochen	– Placebo (Phase A) danach Sitagliptin 50 mg QD (Aufdosierung bis 100 mg QD; Phase B) – Sitagliptin 50 mg QD (Phase A) danach Sitagliptin 50 mg QD (Aufdosierung bis 100 mg QD; Phase B) Basismedikation (in beiden Armen): Metformin
P066	nein	ja	abgeschlossen	32 Wochen	– Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID (Aufdosierung bis 50/1.000 mg BID) – Pioglitazon 30 mg QD (Aufdosierung bis 45 mg QD)
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)

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Phase B: – Festkombination Sitagliptin/Metformin (50/500 mg BID – 50/1.000 mg BID) – Pioglitazon 45 mg QD
P074	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin (500 oder 850 mg BID) – Placebo + Metformin (500 oder 850 mg BID)
P078	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Diät – Sitagliptin 100 mg QD + Diät + Bewegung Basismedikation: Metformin
P079	nein	ja	abgeschlossen	Phase A: 18 Wochen Phase B: 26 Wochen	– Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID (Aufdosierung bis 50/1.000 mg BID) – Metformin 500 mg BID (Aufdosierung bis 1.000 mg BID) Begleitmedikation (ab Phase B): weitere Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Meglitinide, Thiazolidindione oder eine Kombination)
TECOS	nein	ja	abgeschlossen	ca. 3 Jahre	– Sitagliptin 50 oder 100 mg QD (in Abhängigkeit von der Nierenfunktion) – Placebo Therapie zusätzlich zu einer unzureichenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P121	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 500 mg BID – Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 850 mg BID – Metformin 500 mg BID – Metformin 850 mg BID

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
P136	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– 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
P158	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin – Individuelle Standardbehand-lung, jedoch Behandlung mit einem DPP-4-Hemmer ausgeschlossen
P189	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 850 mg BID – Metformin (500 mg TID bis 850 mg BID) – Metformin (850 mg BID) + beliebiges Orales Antidiabetikum, außer DPP-4
P202	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	– Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID (Aufdosierung bis 50/1.000 mg BID) – Glimepirid 1 - 6 mg QD
P211	nein	ja	abgebrochen	Phase A (placebo-kontrolliert): 16 Wochen Phase B (aktiv-kontrolliert): 38 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Atorvastatin) – Phase A Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Glimepirid) + Atorvastatin 80 mg/Tag – Phase B – Atorvastatin 80 mg/Tag + Placebo (Sitagliptin) – Phase A Glimepirid (max. 6 mg/Tag) + Placebo (Sitagliptin) + Atorvastatin 80 mg/Tag – Phase B – Sitagliptin 100 mg QD +

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Atorvastatin 80 mg/Tag – Phase A Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Glimepirid) + Atorvastatin 80 mg/Tag – Phase B Alle Patienten erhielten Metformin ≥ 1.500 mg/Tag bereits vor der Studie über die gesamte Studiendauer hinweg.
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
P266	nein	ja	abgebrochen	16 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Simvastatin 40 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Sitagliptin/Simvas-tatin 100/40 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Notfalltherapie mit Glimepirid 1 - 6 mg/Tag für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten.
P331	nein	ja[b]	abgeschlossen	4 Wochen	– Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 1.000 mg BID – Placebo + Metformin 1.000 mg BID
P333	nein	nein[c]	laufend	6 Jahre	– Glimepirid 1 - 8 mg + Metformin 1.000 – 2.000 mg/Tag – Sitagliptin 25 - 100 mg + Metformin 1.000 – 2.000 mg/Tag

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					– Liraglutid 0,6 - 1,8 mg + Metformin 1.000 – 2.000 mg/Tag – Glargin + Metformin 1.000 – 2.000 mg/Tag
P365	nein	ja[b]	abgeschlossen, Publikation wird erstellt	24 - 26 Wochen	Im Krankenhaus: – Sitagliptin 50 - 100 mg QD + Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) + schnellwirksames Insulinanalogon (Lispro, Aspart oder Glulisin) falls erforderlich – Basis-Bolus-Therapie mit Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) und schnellwirksamem Insulinanalogon vor dem Essen + schnellwirksames Insulinanalogon falls erforderlich Nach Krankenhausentlassung: – Entlassung mit HbA1c ≤ 7 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1.000 mg BID) – Entlassung mit HbA1c zwischen 7 % und 9 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1.000 mg BID) + Glargin 50 % (Dosisanpassung war möglich) – Entlassung mit HbA1c > 9 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1.000 mg BID) + Glargin 80 % (Dosisanpassung war möglich)
P366	nein	ja[b]	abgeschlossen, Publikation wird	20 Wochen	2-phasige Crossover Studie:

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			erstellt		– Sitagliptin oder Placebo (8 Wochen) – Auswaschphase (4 Wochen) – Sitagliptin oder Placebo (8 Wochen) Begleitmedikation: Metformin
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 – 2.000 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.
P381	nein	ja[b]	abgebrochen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg – Placebo Begleitmedikation mit anderen oralen Antidiabetika war erforderlich.
P403	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag +/- Glimepirid 1 - 6 mg QD (ab Woche 12) – Liraglutid (0,6 - 1,8 mg QD) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P801	nein	ja	abgeschlossen	18 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Rosiglitazon 8 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					– Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P803	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Glimepirid (1 - 6 mg/Tag) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P821	nein	ja[b]	laufend	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo (4 Wochen) – Auswaschphase (4 Wochen) – Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo (4 Wochen) Begleitmedikation mit Metformin war erforderlich.
P823	nein	nein[c]	laufend	11 Tage	– Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo (2 Tage) +/- Metformin – 7 Tage Auswaschphase – Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo (2 Tage) +/- Metformin
P826	nein	ja[b]	abgebrochen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg – Glimepirid 1 - 6 mg Begleitmedikation mit Metformin war erforderlich.
P838	nein	ja	laufend	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Dapagliflozin 5 mg QD (Aufdosierung bis 10 mg QD) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
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).
P848	nein	ja	laufend	20 Wochen	– Sitagliptin 100 mg + Metformin

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					(Aufdosierung bis 1.000 mg BID) – Placebo + Metformin (Aufdosierung bis 1.000 mg BID)
P856	nein	ja[b]	laufend	1 Woche	– Sitagliptin – Placebo Begleitmedikation mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin war möglich.
P859	nein	ja[b]	laufend	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Begleitmedikation mit Insulin, Metformin, SGLT-2 Inhibitoren, Glinide oder Glitazone (als Mono- oder Kombinationstherapie) war erforderlich.
MK-3102-P026[d]	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Omarigliptin 25 mg QW + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Notfalltherapie mit Glimepirid 1 - 6 mg/Tag für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten.
MK-0893-P015[e]	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	– MK-0893 40 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Metformin) – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 1.000 mg BID + Placebo (MK-0893) – MK-0893 40 mg QD + Metformin 1000 mg BID + Placebo (Sitagliptin)
MK-8835-P005[f]	nein	ja	laufend	52 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Ertugliflozin 5 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Ertugliflozin 15 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					– Sitagliptin 100 mg QD + Ertugliflozin 5 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Sitagliptin 100 mg QD + Ertugliflozin 15 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Notfalltherapie mit Glimepirid oder Insulin für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten.
MK-8835-P006[f]	nein	ja	laufend	52 Wochen	– Placebo + Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Ertugliflozin 5 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Ertugliflozin 15 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Notfalltherapie mit Glimepirid für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten
MK-8835-P016[f]	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	– Placebo – Sitagliptin 100 mg QD – Ertugliflozin 1 mg QD – Ertugliflozin 5 mg QD – Ertugliflozin 10 mg QD – Ertugliflozin 25 mg QD Begleitmedikation: Metformin
065-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	52 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 1.000 mg BID – Placebo + Metformin 1.000 mg BID
069-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	12 Wochen	Add-on zu Metformin: – Sitagliptin 100 mg – Placebo
087-00	nein	ja[b]	abgebrochen	1 Monat	– Einzeldosis Sitagliptin (zu Woche 0) gefolgt von Einzeldosis Placebo (zu Woche 4) – Einzeldosis Placebo (zu

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Woche 0) gefolgt von Einzeldosis Sitagliptin (zu Woche 4) Metformin als Begleitmedikation war möglich.
107-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	13 Wochen	4-phasige Crossover Studie: – Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg - 2.000 mg – Sitagliptin 100 mg + Metformin 500 mg – 2.000 mg – Placebo
119-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	36 Wochen (6 Wochen für jede Phase; dazwischen jeweils 4 Wochen Auswasch-phase)	4-phasige Crossover-Studie: – Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 1.000 mg BID – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 1.000 mg BID – Placebo
159-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	17 Wochen	– 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
160-00	nein	ja[b]	abgebrochen	14 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin – Pioglitazon + Sulfonylharnstoff + Metformin – Pioglitazon
171-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	16 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Glutamine 15 g BID – Sitagliptin 100 mg QD – Glutamin 15 oder 30 g – Diät ohne Pharmakotherapie

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Metformin als Begleitmedikation war möglich.
172-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	4 Wochen	– 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
173-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	4 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin – Glimepirid 2 mg + Metformin
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.
406-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	16 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD (6 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (4 Wochen) und einer Placebo-Phase (6 Wochen) – Placebo (6 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (4 Wochen) und einer Sitagliptin-Phase (6 Wochen) Begleitmedikation mit Metformin war möglich.

a: Die Studien P262 und P263 haben das gleiche Studiendesign, wurden aber unter verschiedenen Protokollen in unterschiedlichen Ländern durchgeführt.

b: Finanzieller Sponsor.

c: Investigator Initiated Study.

d: Diese Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms für MK-3102. Da es jedoch einen Kontrollarm mit Sitagliptin + Metformin beinhaltet, wird diese Studie hier aufgeführt.

e: Diese Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms für MK-0893. Da es jedoch einen Kontrollarm mit Sitagliptin + Metformin beinhaltet, wird diese Studie hier aufgeführt.

f: Diese Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms für MK-8835. Da es jedoch einen Kontrollarm mit Sitagliptin + Metformin beinhaltet, wird diese Studie hier aufgeführt.

*3 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.

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BID: Bis In Die (zweimal täglich); DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; QD: Quaque Die (einmal täglich); QW: Einmal wöchentlich; RCT: randomized controlled trial; SGL-2: Sodium/Glucose-Cotransporter-2; TID: Ter In Die (dreimal täglich)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 4-5 ist der 01.04.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P015	Vergleichsintervention
P020	Studientyp
P036	Vergleichsintervention
P036-10	Vergleichsintervention
P053	Vergleichsintervention
P057	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
P066	Vergleichsintervention
P068	Vergleichsintervention
P074	Vergleichsintervention
P078	Vergleichsintervention
P079	Vergleichsintervention
TECOS	Vergleichsintervention
P121	Vergleichsintervention
P136	Vergleichsintervention
P158	Vergleichsintervention
P189	Vergleichsintervention
P202	Vergleichsintervention
P211	Vergleichsintervention
P262	Behandlungsdauer
P263	Behandlungsdauer

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P266	Vergleichsintervention
P331	Vergleichsintervention
P333	Patientenpopulation
P365	Vergleichsintervention in Phase B
P366	Vergleichsintervention
P370	Patientenpopulation
P374	Behandlungsdauer
P380	Vergleichsintervention
P381	Vergleichsintervention
P403	Vergleichsintervention
P801	Vergleichsintervention
P821	Vergleichsintervention
P823	Vergleichsintervention
P826	Behandlungsdauer
P838	Vergleichsintervention
P839	Vergleichsintervention
P848	Vergleichsintervention
P856	Vergleichsintervention
P859	Vergleichsintervention
MK-3102-P026	Vergleichsintervention
MK-0893-P015	Vergleichsintervention
MK-8835-P005	Vergleichsintervention
MK-8835-P006	Vergleichsintervention
MK-8835-P016	Vergleichsintervention
065-00	Vergleichsintervention
069-00	Vergleichsintervention
087-00	Vergleichsintervention
107-00	Vergleichsintervention
119-00	Vergleichsintervention
159-00	Vergleichsintervention
160-00	Vergleichsintervention
171-00	Vergleichsintervention
172-00	Patientenpopulation
173-00	Behandlungsdauer
210-00	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 2.079 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 18 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 18 Publikationen erfüllten 6 Publikationen, die sich auf 3 relevante Studien beziehen, 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.

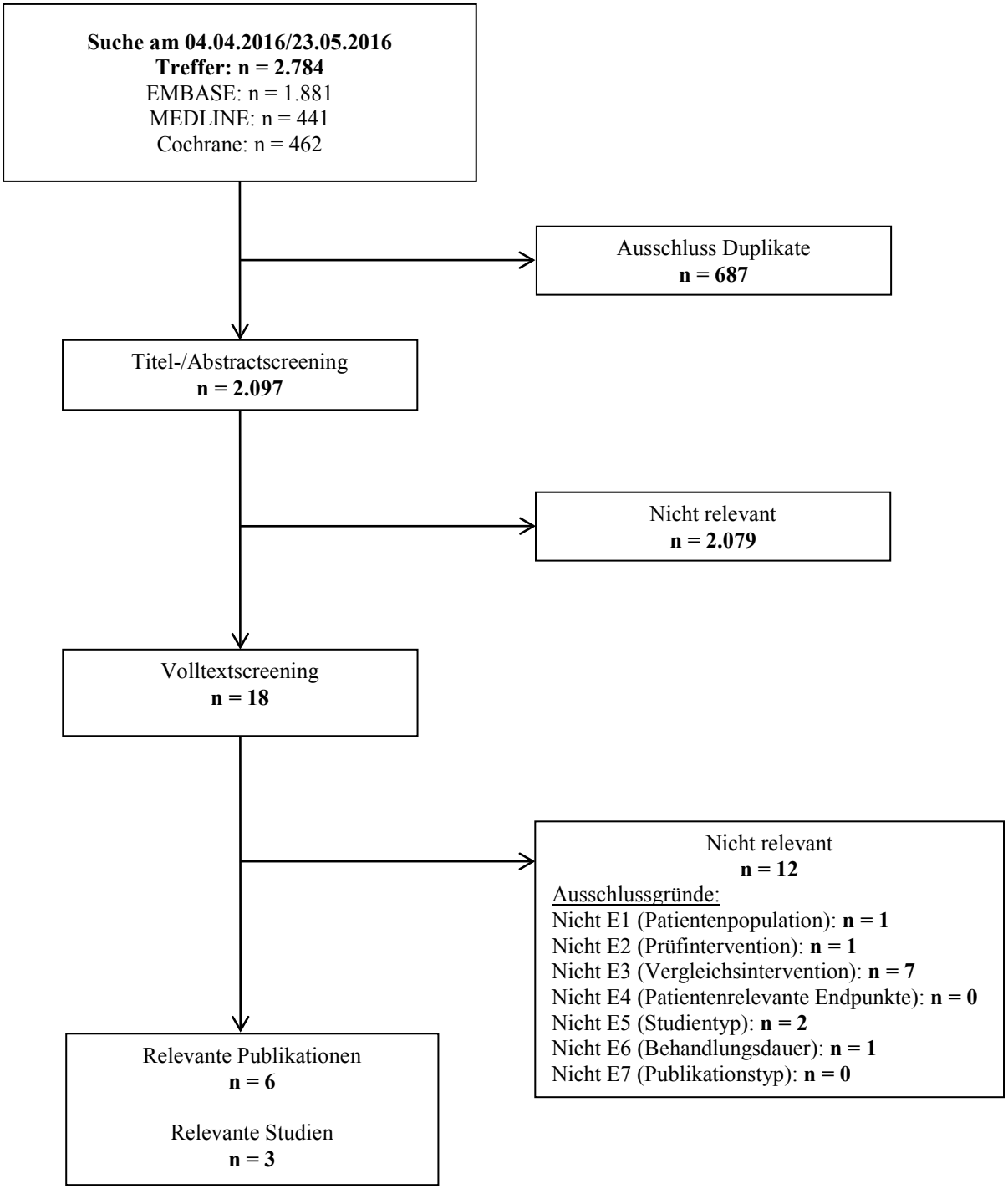


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-5) 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 definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz bewertet.

Die Suche in den Studienregistern lieferte 13 relevante Treffer, die sich zum Teil auf die gleichen Studien beziehen. Es wurden drei relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-7).

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 4-7: 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)**
P024	ClinicalTrials.gov (44) EU Clinical Trials Register (45) ICTRP Search Portal (46, 47)	ja	ja	abgeschlossen
P803	ClinicalTrials.gov (48) EU Clinical Trials Register (49) ICTRP Search Portal (50, 51) PharmNet.Bund (52)	ja	ja	abgeschlossen
HARMONY 3	ClinicalTrials.gov (53) EU Clinical Trials Register (54) ICTRP Search Portal (55, 56)	nein	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 4-7 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 4-7 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, 4.3.1.1.1 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewerten-den Arznei-mittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
P024	ja	ja	nein	ja (57, 58)	ja (44-47)	ja (59-62)
P803	nein	ja	nein	ja (63)	ja (48-52)	ja (64)
HARMONY 3	nein	nein	ja	ja (65)	ja (53-56)	ja (66, 67)

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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 4-9: 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
P024	- Phase III - RCT - akivkontrolliert - parallel - doppelblind - double-dummy - multinational	Erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre), deren Typ-2-Diabetes mellitus nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag eingestellt werden kann (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 10,0 %).	Sitagliptin 100 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 588) Glipizid 5 – 20 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 584)	Screening: 1 Woche Metformin Dosis-Titrierungs-/Stabilisierungs-Phase (Metformin-Monotherapie ≥ 1.500 mg/Tag): bis zu 16 Wochen Placebo-Run-in: 2 Wochen Behandlung: 104 Wochen Telefon-Follow-up: 2 Wochen nach Behandlungsende	178 Zentren in 36 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Dänemark, Frankreich, Finnland, Hongkong, Italien, Kolumbien, Kroatien, Litauen, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Puerto Rico, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 10/2004 – 05/2007	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Werts Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtmortalität Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse
P803	- Phase III	Erwachsene	Sitagliptin	Screening:	109 Zentren in	Primärer Endpunkt:

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	- RCT - akivkontrolliert - parallel - doppelblind - double-dummy - multinational	Patienten (≥ 18 Jahre), deren Typ-2-Diabetes mellitus nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag eingestellt werden kann (HbA1c-Wert zwischen ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %).	100 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 516) Glimepirid 1 - 6 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 519)	2 Wochen Placebo-Run-in: 2 Wochen Behandlung: 30 Wochen Telefon-Follow-up: 2 Wochen nach Behandlungsende	22 Ländern: Brasilien, Chile, Costa Rica, Deutschland, Dänemark, Ecuador, Frankreich, Guatemala, Indien, Italien, Kolumbien, Korea, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Österreich, Panama, Peru, Polen, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich 06/2008 – 10/2009	Veränderung des HbA1c-Werts Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtmortalität Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HARMONY 3	- Phase III - RCT - placebo- und akivkontrolliert - parallel - doppelblind - multizentrisch	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), deren Typ-2-Diabetes mellitus nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag eingestellt werden kann (HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 %).	Sitagliptin 100 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 313) Glimepirid 2 – 4 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 317) Albiglutid 30 - 50 mg/Woche	Screening: ca. 2 Wochen Run-in/Stabilisierung: 4 Wochen Behandlung: 156 Wochen Nachbeobachtung: 8 Wochen	289 Zentren in zehn Ländern: Deutschland, Hongkong, Mexiko, Peru, Philippinen, Russland, Spanien, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich 02/2009 – 03/2013	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Werts Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtmortalität Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			+ Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 315)[a] Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 104)[a]			

a: Der Arm ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
HbA1c: Hämoglobin A1c; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: Randomized Controlled Trial

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

Studie	**Sitagliptin + Metformin**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
P024	Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glipizid-Placebo (Dosisanpassung analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis 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 vorlag. Die Maximaldosis war 20 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden) + Sitagliptin-Placebo	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin wurden abgesetzt. Jeder randomisierte Patient erbrachte in der "run-in-Phase" einen Beleg für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät, Bewegung und Metformin ≥ 1.500 mg/Tag. Diese Metformindosis wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten (inkl. Placebo-Run-in [2 Wochen]).
P803	Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glimepirid-Placebo (Dosisanpassung analog zum Glimepirid-Verum-Arm)	Glimepirid (Um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren, wurde mit Glimepirid 1 mg/Tag begonnen. Dosisanpassungen erfolgten im Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen vor dem Hintergrund internationaler Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden) + Sitagliptin-Placebo	Stabile Metformindosis (≥ 1.500 mg/Tag) über mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn. Diese Metformindosis wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten (inkl. Placebo-Run-in [2 Wochen].
HARMONY 3	Sitagliptin (100 mg/Tag) +	Glimepirid 2 mg/Tag (bei Bedarf Dosisanpassung auf 4 mg ab Woche 4 nach Randomisierung)	Metformin für mindestens 3 Monate vor Screening; stabile Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag für mindestens 8 Wochen vor

Studie	**Sitagliptin + Metformin**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
	Glimepirid-Placebo (Dosisanpassung analog zum Glimepirid-Verum-Arm)	+ Sitagliptin-Placebo	Randomisierung Diese Metformindosis wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten *Bedarfsmedikation:* Zugabe einer Notfall-medikation (andere Antidiabetika) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Metformin, wenn vordefinierte Kriterien der Hyperglykämie erfüllt waren.
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	**P024**		**P803**		**HARMONY 3**	
	Sitagliptin + Metformin N = 588	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 584**	**Sitagliptin + Metformin N = 516**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 519**	**Sitagliptin + Metformin N = 313**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 317**
Geschlecht, n (%)						
Männlich	336 (57,1)	358 (61,3)	284 (55,0)	279 (53,8)	144 (46,0)	162 (51,0)
Weiblich	252 (42,9)	226 (38,7)	232 (45,0)	240 (46,2)	169 (54,0)	155 (49,0)
Alter (Jahre)						
Mittelwert (SD)	56,8 (9,3)	56,6 (9,8)	56,3 (9,7)	56,2 (10,1)	54,0 (10,0)	54,0 (10,0)
Median (Spannweite)	57,0 (22,0-78,0)	57,0 (23,0-79,0)	57,0 (24,0-83,0)	57,0 (25,0-80,0)	54,3 (24,0-84,0)[b]	54,4 (28,0-82,0)[c]
Körpergewicht (kg)						
Mittelwert (SD)	89,5 (17,4)	89,7 (17,5)	80,6 (15,2)	82,0 (16,7)	90,3 (19,1)	91,8 (20,4)
BMI (kg/m^2)						
Mittelwert (SD)	31,2 (5,0)[d]	31,3 (5,2)	29,7 (4,5)	30,2 (4,4)	32,5 (5,4)	32,5 (5,5)
Diabetesdauer (Jahre)						
Mittelwert (SD)	6,5 (6,1)[d]	6,2 (5,4)	6,8 (4,6)	6,7 (4,8)	5,8 (4,8)	6,0 (4,8)
HbA1c-Ausgangswert (%)						
Mittelwert (SD)	7,7 (0,9)[e]	7,6 (0,9)[f]	7,5 (0,7)	7,5 (0,8)	8,1 (0,8)	8,1 (0,8)
HbA1c-Ausgangswert (Kategorie) , n (%)						
< 8,0	375 (63,8)	381 (65,2)	394 (76,4)	380 (73,2)	160 (53,0)[b]	146 (47,6)[c]
≥ 8,0	211 (35,9)	201 (34,4)	122 (23,6)	139 (26,8)	142 (47,0)[b]	161 (52,4)[c]
Unbekannt	2 (0,3)	2 (0,3)	-	-	-	-
Tägliche Metformindosis (mg)						
Mittelwert (SD)	1980,4 (465,5)[d]	1943,3 (452,4)	1814,1 (448,8)[g]	1840,4 (468,9)[h]	-	-
Ethnische Gruppe, n (%)						
Kaukasisch	432 (73,5)	434 (74,3)	297 (57,6)	298 (57,4)	225 (74,5)[b]	220 (71,7)[c]
Asiatisch	50 (8,5)	49 (8,4)	109 (21,1)	111 (21,4)	20 (6,6)[b]	16 (5,2)[c]
Schwarz/afroamerikanisch	41 (7,0)	35 (6,0)	6 (1,2)	6 (1,2)	35 (11,6)[b]	39 (12,7)[c]

Charakteristikum	**P024**		**P803**		**HARMONY 3**	
	Sitagliptin + Metformin N = 588	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 584**	**Sitagliptin + Metformin N = 516**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 519**	**Sitagliptin + Metformin N = 313**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 317**
Andere	65 (11,1)	66 (11,3)	104 (20,2)	104 (20,0)	22 (7,3)[b]	32 (10,4)[c]
Therapieabbrecher[i], n(%)						
ja	333 (56,6)	320 (54,8)	48 (9,3)	51 (9,8)	112 (35,8)	116 (36,6)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).
b: Ausgewerte Patienten: 302 (Sicherheitspopulation).
c: Ausgewerte Patienten: 307 (Sicherheitspopulation).
d: Ausgewertete Patienten: 587.
e: Ausgewertete Patienten: 586.
f: Ausgewertete Patienten: 582.
g: Ausgewertete Patienten: 509.
h: Ausgewertete Patienten: 512.
i: bis Woche 104 (P024); bis Woche 30 (P803); bis Woche 156 (HARMONY 3).
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; n: Anzahl der Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; SD: Standardabweichung

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 drei aktivkontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Studien (RCT) identifiziert (P024, P803 und HARMONY 3), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin untersuchen. Zu den Studien P024 und P803 liegen Studienberichte, die ergänzenden statistischen Analysepläne zur Auswertung der symptomatische Hypoglykämien sowie Vollpublikationen vor, die in Modul 5 angefügt sind. Für Studie P024 liegen zwei Studienberichte vor: der erste Studienbericht (P024v1) berichtet die Ergebnisse vom Studienzeitraum 0 bis 52 Wochen, der zweite (P024) die Ergebnisse vom Studienzeitraum 0 bis 104 Wochen. Im vorliegenden Bericht werden die Ergebnisse der Extensionstudie P024 (104 Wochen) berücksichtigt. Für die Studie HARMONY 3 liegen der 3-Jahres-Studienbericht sowie eine Vollpublikation der Studie HARMONY 3 vor. Auf die Anfrage nach dem 2-Jahres-Studienbericht über die Homepage https://www.clinicalstudydatarequest.com/ erfolgte bis zum 23. Juni 2016 keine Antwort. Außerdem liegen für die Studie HARMONY 3 die Studienergebnisse aus zwei anderen Nutzenbewertungsverfahren vor (68-71). Die Dokumente sind ebenfalls im Modul 5 abgelegt. Die Ergebnisse der Studien sind anwendbar auf die Festkombination (Janumet®, Velmetia®) bestehend aus Metformin (850 mg bzw. 1.000 mg) und Sitagliptin (50 mg) zweimal täglich, da die mittlere Metformin-Tagesdosis in den Studien P024 bzw. P803 bei 1.962 mg bzw. 1.827 mg lag.

Nachfolgend werden die wichtigsten Merkmale der Studien kurz aufgeführt:

Studiendesign und Studienziele

Die Studien P024 und P803 waren jeweils aktivkontrollierte, randomisierte, doppelblinde (double dummy), klinische RCT zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin im direkten Vergleich mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Therapie nur unzureichend eingestellt waren. Die Studie P803 wurde im Hinblick auf eine Nutzenbewertung in Deutschland initiiert, um bereits vorhandene Evidenz aus der Zulassungsstudie P024 zu bestätigen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 insgesamt 104 Wochen, während sie in Studie P803 30 Wochen betrug.
Die Studie HARMONY 3 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie, die aus vier Studienarmen bestand. Ziel der HARMONY 3 Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin in Kombination mit Albiglutid im Vergleich zu Metformin plus Sitagliptin oder Metformin plus Glimepirid oder Metformin plus Placebo. Untersucht wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Therapie nur unzureichend eingestellt waren. Für die

vorliegende Nutzenbewertung waren zwei der vier Studienarme relevant: der Sitagliptin + Metformin- und der Glimepirid + Metformin-Arm.
In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis 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 vorlag. Die Maximaldosis war 20 mg/Tag (72).

In der Studie P803 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid. Um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren, wurde mit Glimepirid 1 mg/Tag begonnen. Dosiserhöhungen erfolgten im Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen vor dem Hintergrund internationaler Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag (73).

In der Studie HARMONY 3 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid. Es wurde mit der Gabe von 2 mg/Tag Glimepirid begonnen; bei Bedarf erfolgte eine maskierte Dosisanpassung auf 4 mg ab Woche 4 nach Randomisierung.

In den Studien P024 und P803 konnte während der gesamten Studiendauer die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden. Die HbA1c Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren im gesamten Zeitverlauf gering. Beide Studien erreichten ihr primäres Studienziel, die Nichtunterlegenheit der HbA1c-Senkung im Vergleich zum jeweiligen Sulfonylharnstoff (Tabelle 4-12).

In der Studie HARMONY 3 erfolgten im Falle eines hyperglykämischen Notfalls eine Dosisanpassung der Studienmedikation oder die Zugabe einer Notfall-Medikation (andere Antidiabetika) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Metformin. Nach Beendigung der Notfallmedikation führten die Patienten ihre Studienmedikation bis zum Ende der Studie fort. Zu Woche 104 wie auch zu Woche 164 zeigt sich in der Studie HARMONY 3 eine vergleichbare HbA1c-Senkung in den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: HbA1c-Senkung, Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

Studie						**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
HbA1c	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
P024 (52 Wochen)							
Sitagliptin + Metformin	576	576	7,69 (0,89)	7,15 (0,99)	-0,51 (0,04)	0,04	0,309
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	559	559	7,65 (0,90)	7,08 (0,87)	-0,56 (0,04)	[-0,04; 0,13]	
P024 (104 Wochen)							
Sitagliptin + Metformin	576	576	7,69 (0,89)	7,31 (1,02)	-0,33 (0,05)	0,01	0,803
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	559	559	7,65 (0,90)	7,27 (0,88)	-0,35 (0,05)	[-0,08; 0,10]	
P803 (30 Wochen)							
Sitagliptin + Metformin	509	509	7,50 (0,70)	7,09 (0,86)	-0,46 (0,04)	0,07	0,147
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	509	509	7,51 (0,76)	7,02 (0,92)	-0,52 (0,04)	[-0,02; 0,16]	
HARMONY 3 (104 Wochen)							
Sitagliptin + Metformin	300	297	8,06 (0,80)	7,79 (1,32)	-0,28 (0,07)	0,08	0,381
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	302	299	8,12 (0,84)	7,75 (1,25)	-0,36 (0,06)	[-0,10; 0,26]	
HARMONY 3 (156 Wochen)							
Sitagliptin + Metformin	300	88	7,60 (0,55)	7,05 (0,98)	-0,68 (0,09)	-0,13	0,287
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	302	102	7,77 (0,70)	7,18 (0,78)	-0,55 (0,08)	[-0,37; 0,11]	

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl an Patienten: full analysis set
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (P024: all-patients-treated, P803: full analysis set)
d: ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, vorheriger antihyperglykämischer Therapiestatus (nur P024), Ländereffekt (nur P803) und HbA1c-Ausgangswert
KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden in P024, P803 und HARMONY 3 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) unter einer Metformin Monotherapie (≥ 1.500 mg/Tag). In der Zulassungsstudie P024 wurden Patienten randomisiert, die zwischen 18 und 78 Jahre alt waren und einen HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 10 % aufwiesen. Jeder randomisierte Patient erbrachte in der Run-in Phase einen Beleg für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät, Bewegung und Metformin ≥ 1.500 mg/Tag. In die Studie P803 wurden Patienten randomisiert, die ≥ 18 Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 % hatten. Alle Patienten hatten eine unzureichende Blutzuckerkontolle nach einer mindestens 12-wöchigen Monotherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag. In die Studie HARMONY 3 wurden Patienten randomisiert, die

≥ 18 Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 % hatten. Alle Patienten hatten eine unzureichende Blutzuckerkontolle vor Randomisierung. In allen drei Studien waren die Krankheitsdauer, das Alter der Patienten bei Randomisierung, der HbA1c-Ausgangswert sowie der Body-Mass- Index vergleichbar (Tabelle 4-12).

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

Die Ergebnisse der durch die systematische Informationsbeschaffung identifizierten Studien P024, P803 und HARMONY 3 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und somit bewertungsrelevant:

I. Die Patienten in den Studien wurden gemäß dem Stufenschema der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) behandelt: nach Therapieversagen unter Metformin-Monotherapie werden DPP4-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe in Ergänzung zu einer Metformin-Hintergrundtherapie empfohlen.

II. Im Jahre 2015 wurden ca. 63 % bis 65 % in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit der festen Kombinationstherapie aus Sitagliptin und Metformin behandelt; ca. 15 % wurden mit Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin behandelt (zur Methodik siehe Abschnitt 3.3.6 in Modul 3A).

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
P024	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P803	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für alle drei Studien basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung.

Sowohl in der Studie P024 als auch in den Studien P803 und HARMONY 3 wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. In allen drei Studien waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle drei Studien als niedrig eingestuft.

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt-morta-lität	Schwere Kardiovasku-läre Ereignisse	Hypogly-kämien	Veränder-ung des Körper-gewichts	Unerwün-schte Ereignisse	Gesundheits-bezogene Lebensquali-tät
P024	ja	ja	ja	ja	ja	nein
P803	ja	ja	ja	ja	ja	ja
HARMONY 3	ja	nein	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 4-15: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
P024	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.
P803	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.
HARMONY 3	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis mindestens Woche 104, auftraten (Ergebnisse zu Woche 104) Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 56 Tage nach Ende der Behandlungszeit auftraten (Ergebnisse zu Woche 164). 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 4-16: 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
P024	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei 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. Es ist davon auszugehen, dass eine Adjudizierung der Todesfälle durch ein

unabhängiges Endpunktkomitee keinen Einfluss auf diesen Endpunkt hat (74). 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 Einzelstudienergebnisse zur Gesamtmortalität getrennt dargestellt.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Gesamtmortalität	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77]	0,019
P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85]	0,516
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	1 (0,3)	307	3 (1,0)	0,37 [0,05; 2,65]	0,530
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49]	0,212

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall

Innerhalb von 104 Wochen traten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin signifikant weniger Todesfälle auf (Peto-OR = 0,21; 95 %-KI: [0,06; 0,77]; p = 0,019). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Todesfall unter Glimepirid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde. In der Studie HARMONY 3 trat innerhalb von 104 Wochen insgesamt 1 Todesfall unter Sitagliptin + Metformin und 3 Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf; innerhalb von 164 Wochen traten insgesamt 2 Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und 6 Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 wird festgestellt, dass einer der Todesfälle im Glipizid-Arm der Studie P024 im Studienbericht als Suizid beschrieben wird, der sich 41 Tage nach Beendigung der Studie ereignete. Dieser entstammt einer unsystematischen Nachbeobachtung aufgrund einer Entscheidung des Studienarztes und wäre bei der Auswertung gemäß der im Studienbericht vorgesehenen Operationalisierung nicht zu berücksichtigen gewesen (3). Daher wird eine zusätzliche Auswertung vorgenommen, um die Robustheit der Ergebnisse im Erstdossier zu untersuchen. Selbst ohne Berücksichtigung des Suizids im Glipizid-Arm der Studie P024, traten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu

Glipizid + Metformin signifikant weniger Todesfälle auf (Peto-OR = 0,22; 95 %-KI: [0,05; 0,88]; p = 0,033) (siehe Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (ohne Suizid in der Nachbeobachtungszeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

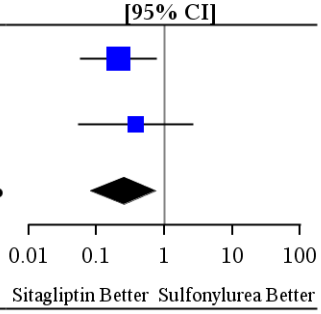
Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Gesamtmortalität		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c]**	
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88]	0,033
P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85]	0,516
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	1 (0,3)	307	3 (1,0)	0,37 [0,05; 2,65]	0,530
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49]	0,212

Sensitivitätsanalyse: Unerwünschtes Ereignis 'Suizid' in P024 wurde nicht als Ereignis für Mortalität gewertet.
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall

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.

Neben der Meta-Analyse von Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) sind im vorliegenden Dossier weitere Meta-Analysen für den Endpunkt Gesamtmortalität vorgesehen: Meta-Analyse ohne Berücksichtigung des Suizids im Glipizid-Arm der Studie P024; Meta-Analyse der Ergebnisse zum längst verfügbaren Zeitraum (P024: 104 Wochen; HARMONY 3: 164 Wochen). Ziel dieser Meta-Analysen ist die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse.

All Cause Mortality Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)	Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)	Peto Odds Ratio [95% CI]	Weight
P024 (104 Weeks)	588 1 (0.2)	584 8 (1.4)	0.21 [0.06;0.77]	69.2%
HARMONY 3 (104 Weeks)	302 1 (0.3)	307 3 (1.0)	0.37 [0.05;2.65]	30.8%
Total	**890 2 (0.2)**	**891 11 (1.2)**	**0.25 [0.08;0.74]**	**100.0%**

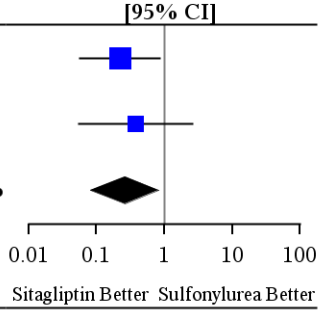


Heterogeneity: Chi^2=0.24 , df=1, p-value=0.628, I^2=0.0

Test for overall effect: Z=2.50, p-value=0.012

Abbildung 2: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)

All Cause Mortality Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)	Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)	Peto Odds Ratio [95% CI]	Weight
P024 (104 Weeks)	588 1 (0.2)	584 7 (1.2)	0.22 [0.05;0.88]	66.6%
HARMONY 3 (104 Weeks)	302 1 (0.3)	307 3 (1.0)	0.37 [0.05;2.65]	33.4%
Total	**890 2 (0.2)**	**891 10 (1.1)**	**0.26 [0.08;0.81]**	**100.0%**



Heterogeneity: Chi^2=0.18 , df=1, p-value=0.668, I^2=0.0

Test for overall effect: Z=2.31, p-value=0.021

Abbildung 3: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Gesamtmortalität (ohne Suizid in der Nachbeobachtungszeit) aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)

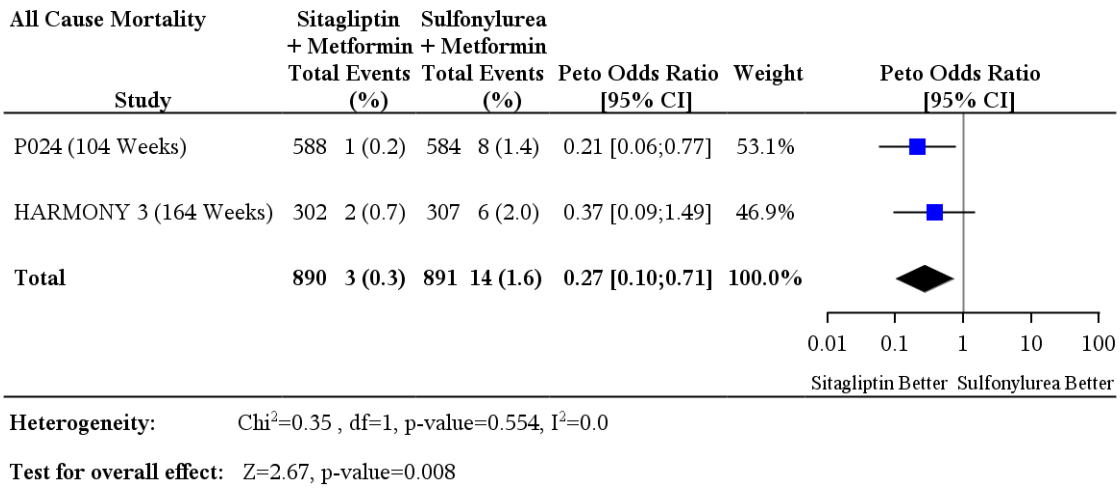


Abbildung 4: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)

Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Gesamtmortalität bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Peto-OR = 0,25; 95 %-KI: [0,08; 0,74]; p = 0,012) (Abbildung 2). Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 ohne Berücksichtigung des Suizids im Glipizid-Arm und HARMONY 3 bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Peto-OR = 0,26; 95 %-KI: [0,08; 0,81]; p = 0,021) (Abbildung 3). Die Meta-Analyse der Ergebnisse des zum jeweils längsten verfügbaren Zeitraums der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) bestätigen ebenfalls den statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Peto-OR = 0,27; 95 %-KI: [0,10; 0,71]; p = 0,008) (Abbildung 4). Abbildung 5 zeigt, dass die Ereignisse in den Studien P024 und P803 über den gesamten Studienzeitraum verteilt auftraten; eine Häufung zu einem bestimmten Zeitpunkt ist nicht zu beobachten.

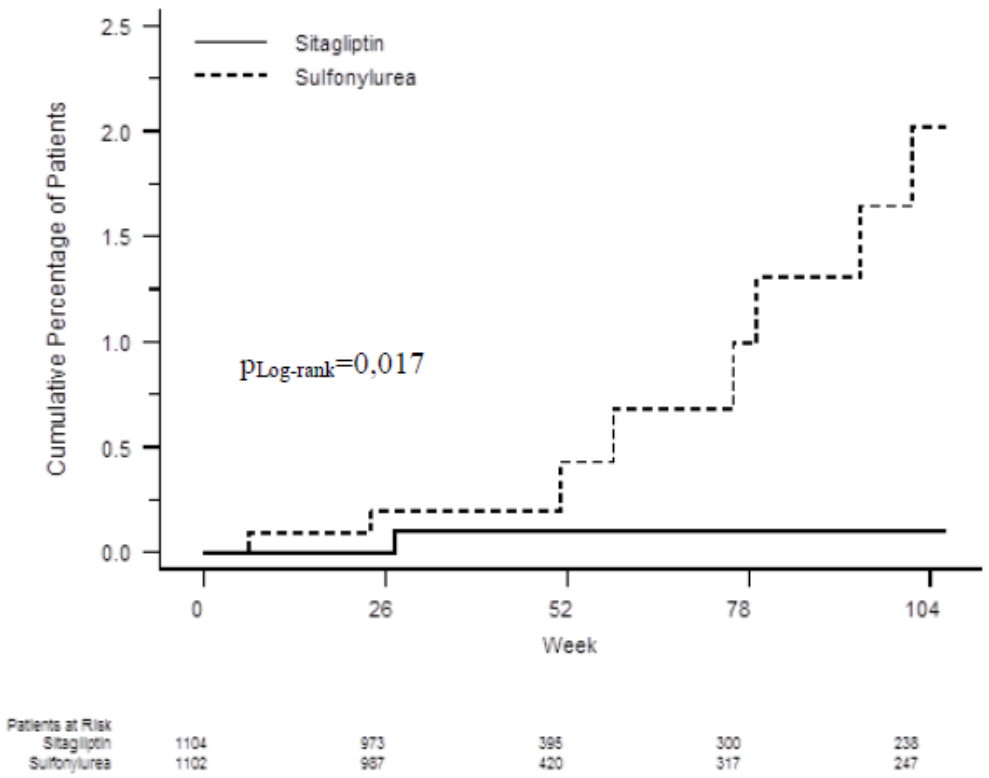


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse in den Studien P024 und P803 für den Endpunkt Gesamtmortalität (Kumulative Inzidenzkurven)

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 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Studie	Operationalisierung
P024	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). 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.
P803	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). 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.
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 (15). Für die Studie HARMONY 3 liegt keine vergleichbare Operationalisierung vor.

Ergänzend werden in dem vorliegenden Dossier die einzelnen Ereignisse des kombinierten Endpunkts MACE 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 (3).

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 4-20: 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
P024	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den beiden Studien P024 und P803 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 Einzelstudienergebnisse zum Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse getrennt dargestellt. Für die Studie HARMONY 3 liegt keine vergleichbare Operationalisierung des Endpunkts MACE vor. Daher werden keine Ergebnisse der Studie HARMONY 3 zu Schweren Kardiovaskulären Ereignissen dargestellt.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Studie	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)						
P024 (104 Wochen)	588	0 (0,0)	584	6 (1,0)	0,13 [0,03; 0,66]	0,014
P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,17]	0,212
HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-
HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.

d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall, n.a.: nicht anwendbar

Innerhalb von 104 Wochen traten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis auf während unter Glipizid + Metformin 6 Ereignisse beobachtet wurden (Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014). Alle 6 Ereignisse können der kardialen Morbidität zugeordnet werden; 3 Ereignisse verliefen tödlich. In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 2 Ereignisse beobachtet wurden. Alle 2 Ereignisse können der zerebralen Morbidität zugeordnet werden; 1 Ereignis verlief tödlich.

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.

Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern der Studien P024 und P803 wird von einer Meta-Analyse der Einzelstudienergebnisse abgesehen. Abbildung 6 zeigt, dass die Schweren Kardiovaskulären Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum verteilt auftreten; eine Häufung des Auftretens zu einem bestimmten Zeitpunkt ist nicht zu beobachten.

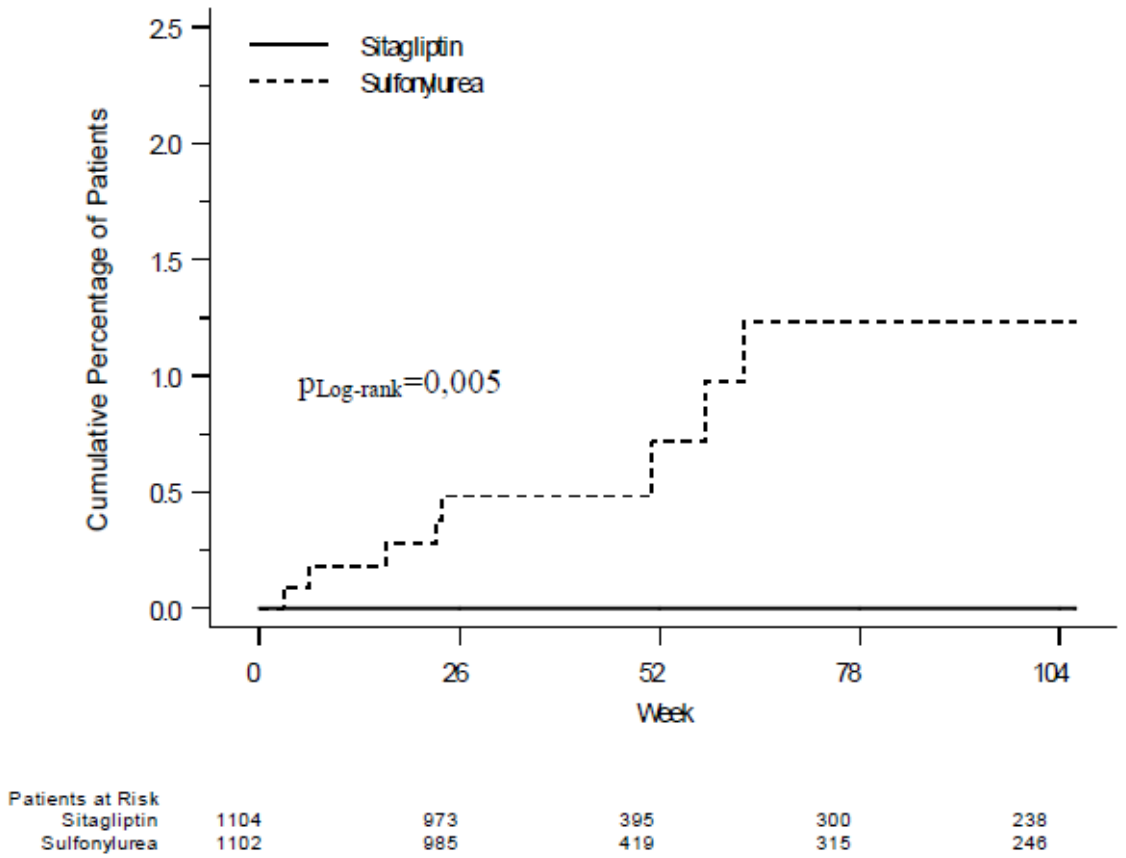


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse in den Studien P024 und P803 für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (Kumulative Inzidenzkurven)

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.

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
P024	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien: – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl (≤ 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 Bewusstseinstrübung, 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 mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
P803	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien: – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl (≤ 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 Bewusstseinstrübung, 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 mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
HARMONY 3	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien: – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 54 mg/dl (≤ 3,0 mmol/l) – A priori operationalisierte Schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, 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 4-23: 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**
P024	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei 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 Hypoglykämie ist somit als niedrig einzustufen.

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.

Im Folgenden werden die Einzelstudienergebnisse zu den Hypoglykämie-Endpunkten dargestellt. Neben der Analyse der Patienten mit Ereignis werden für den Endpunkt Hypoglykämien die aus der Erstbewertung vorliegenden Ergebnisse der Analyse der Tage mit Ereignis ergänzend dargestellt. Denn für den individuellen Patienten zählt nicht nur das erste Ereignis sondern ohne eine Hypoglykämie durch den Tag zu kommen.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Patienten mit Ereignissen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Sitagliptin + Metformin		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Studie	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)						
P024 (52 Wochen)	588	18 (3,1)	584	152 (26,0)[f]	0,12 [0,07; 0,19]	<0,001
P024 (104 Wochen)	588	18 (3,1)	584	166 (28,4)	0,11 [0,07; 0,17]	<0,001
P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	80 (15,4)	0,20 [0,12; 0,34]	<0,001
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	5 (1,7)	307	55 (17,9)	0,09 [0,04; 0,23]	<0,001
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	9 (3,0)	307	66 (21,5)	0,14 [0,07; 0,27]	<0,001
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)[e]						
P024 (52 Wochen)	588	4 (0,7)	584	44 (7,5)	0,17 [0,10; 0,31]	<0,001
P024 (104 Wochen)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]	<0,001
P803 (30 Wochen)	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35]	<0,001
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	n.a.	307	24 (7,8)	-	-
HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-
Schwere Hypoglykämien						
P024 (52 Wochen)	588	2 (0,3)	584	14 (2,4)	0,22 [0,08; 0,58]	0,003
P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	16 (2,7)[f]	0,20 [0,08; 0,52][f]	0,001
P803 (30 Wochen)	516	2 (0,4)	518	11 (2,1)	0,25 [0,08; 0,74]	0,013
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	-	-
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	1 (0,3)	307	1 (0,3)	1,02 [0,06; 16,29]	>0,999
Schwerwiegende Hypoglykämien						
P024 (52 Wochen)	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88]	0,033
P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]	0,011
P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62]	0,530
HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-
HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methode
e: Für HARMONY 3 lag der Schwellenwert ≤ 54 mg/dl vor
f: Erratum im Erstdossier
KI: Konfidenzintervall, n.a.: nicht anwendbar

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Tage mit Ereignis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hypoglykämien, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf						
	Sitagliptin + Metformin		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Studie	**Tage insgesamt N**	**Tage mit Ereignis n**	**Tage insgesamt N**	**Tage mit Ereignis n**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)						
P024 (52 Wochen)	180051	31	184557	443c	0,05 [0,03; 0,09]	<0,001
P803 (30 Wochen)	103448	37	103429	305d	0,07 [0,03; 0,16]	<0,001
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)						
P024 (52 Wochen)		4	184557	63	0,06 [0,02; 0,18]	<0,001
P803 (30 Wochen)	103448	4	103429	59	0,06 [0,02; 0,22]	<0,001
Schwere Hypoglykämien						
P024 (52 Wochen)	180051	2	184557	22	0,08 [0,01; 0,47]	0,005
P803 (30 Wochen)	103448	2	103429	14	0,14 [0,03; 0,73]	0,020
Schwerwiegende Hypoglykämien						
P024 (52 Wochen)	180051	1	184557	7	0,14 [0,02; 1,15]	0,067
P803 (30 Wochen)	103448	1	103429	6	0,15 [0,00; 5,16]	0,290

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in präspezifizierten Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis, Zeit ab Randomisierung, sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.
c: Fünf Tage mit Doppelereignis
d: Sechs Tage mit Doppelereignis
KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation P024 und P803: All Patients as Treated

Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) zeigen sowohl die Ergebnisse der Patienten mit Ereignis als auch Ergebnisse der Tage mit Ereignis über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin ($p < 0,001$) (Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25).

Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) zeigen sowohl die Ergebnisse der Patienten mit Ereignis als auch Ergebnisse der Tage mit Ereignis einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin in den Studien P024 und P803 ($p < 0,001$) (Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25). Für die Studie HARMONY 3 waren keine Daten für den Studienarm Sitagliptin + Metformin verfügbar. Der relative Anteil der Patienten mit einer Symptomatischen Hypoglykämie im Studienarm Glimepirid + Metformin bestätigen die beobachteten Raten in den Studien P024 und P803.

Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigen sowohl die Ergebnisse der Patienten mit Ereignis (P803: p = 0,013; P024: p = 0,001) als auch Ergebnisse der Tage mit Ereignis (P803: p = 0,020; P024: p = 0,005) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin in den Studien P024 und P803 (Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25). In der Studie HARMONY 3 tritt innerhalb von 164 Wochen insgesamt jeweils 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin und unter Glimepirid + Metformin auf (Tabelle 4-24).

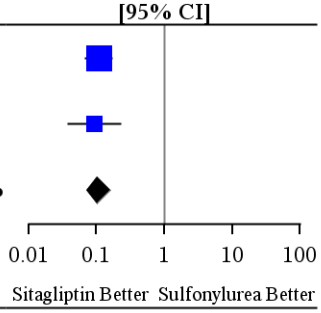
Für den Endpunkt Schwerwiegende Hypoglykämien zeigt sich bei den Ergebnissen zu den Patienten mit Ereignis sowohl zu Woche 52 wie auch zu Woche 104 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin in der Studie P024 (p = 0,033 bzw. p = 0,011). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 3 Ereignisse beobachtet wurden (Tabelle 4-24). Bei den Ergebnissen zu den Tagen mit Ereignis zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin (Tabelle 4-25).

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.

Im vorliegenden Dossier sind folgende weitere Meta-Analysen neben der Meta-Analyse von Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) vorgesehen: Meta-Analysen der Ergebnisse zum längst verfügbaren Zeitraum (P024: 104 Wochen; HARMONY 3: 164 Wochen); Meta-Analysen der Hazard Ratios basierend auf der Analyse Tage mit Ereignis für den Endpunkt Hypoglykämie aus der Ersteinreichung. Ziel dieser Meta-Analysen ist die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse.

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)

Symptomatic Hypoglycemia (≤ 70 mg/dl, ≤ 3.9 mmol/l) Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)	Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)	Risk Ratio [95% CI]	Weight	Risk Ratio [95% CI]
P024 (104 Weeks)	588 18 (3.1)	584 166 (28.4)	0.11 [0.07;0.17]	78.4%	
HARMONY 3 (104 Weeks)	302 5 (1.7)	307 55 (17.9)	0.09 [0.04;0.23]	21.6%	
Total	**890 23 (2.6)**	**891 221 (24.8)**	**0.10 [0.07;0.16]**	**100.0%**	

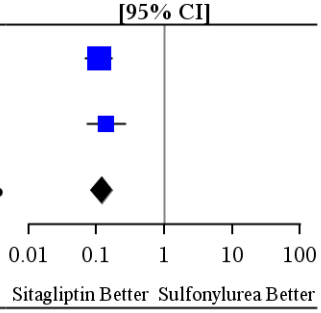


Heterogeneity: Chi^2=0.09 , df=1, p-value=0.768, I^2=0.0

Test for overall effect: Z=10.59, p-value=0.000

Abbildung 7: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

Symptomatic Hypoglycemia (≤ 70 mg/dl, ≤ 3.9 mmol/l) Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)	Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)	Risk Ratio [95% CI]	Weight	Risk Ratio [95% CI]
P024 (104 Weeks)	588 18 (3.1)	584 166 (28.4)	0.11 [0.07;0.17]	67.3%	
HARMONY 3 (164 Weeks)	302 9 (3.0)	307 66 (21.5)	0.14 [0.07;0.27]	32.7%	
Total	**890 27 (3.0)**	**891 232 (26.0)**	**0.12 [0.08;0.17]**	**100.0%**	



Heterogeneity: Chi^2=0.36 , df=1, p-value=0.549, I^2=0.0

Test for overall effect: Z=10.85, p-value=0.000

Abbildung 8: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

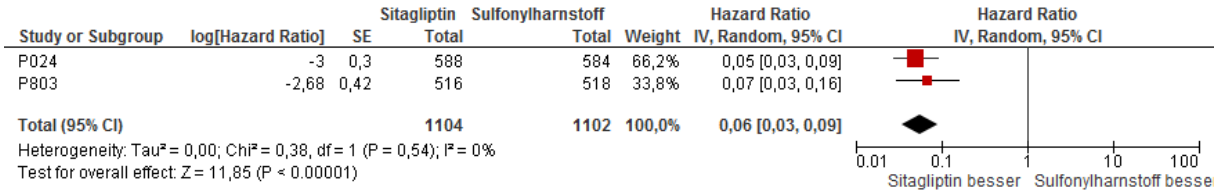


Abbildung 9: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 und P803 für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) aus RCT (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 und HARMONY 3 zu Woche 104 zeigt für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (RR = 0,10; 95 %-KI: [0,07; 0,16]; p < 0,001) (Abbildung 7). Die Meta-Analyse der Ergebnisse des zum jeweils längsten verfügbaren Zeitraums der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (RR = 0,12; 95 %-KI: [0,08; 0,17]; p < 0,001) (Abbildung 8). Die Meta-Analyse der Hazard Ratios der Analyse Tage mit Ereignis für die Studien P024 und P802 bestätigt ebenfalls den statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (HR = 0,06; 95 %-KI: [0,03; 0,09]; p < 0,001) (Abbildung 9).

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)

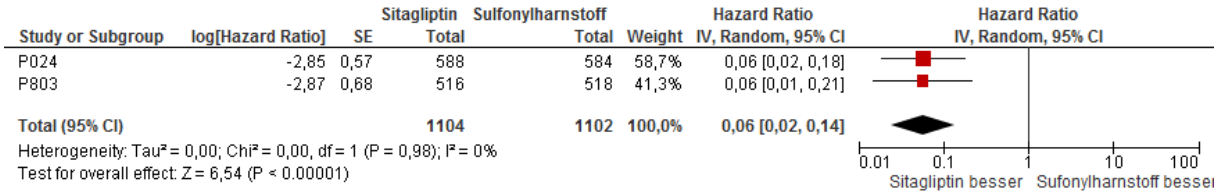


Abbildung 10: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 und P803 für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) aus RCT (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

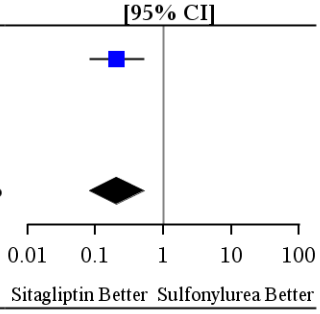
Eine Meta-Analyse der Studien P024 und HARMONY 3 für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) entfällt, da in der HARMONY 3 die Operationalisierung durch einen anderen Schwellenwert erfolgte (Blutzucker ≤ 54 mg/dl) und keine Daten für dem Studienarm Sitagliptin + Metformin verfügbar waren.

Die Meta-Analyse der Hazard Ratios der Studien P024 und P803 basierend auf der Analyse der Tage mit Ereignis zeigt für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) einen statistisch signifikanten Vorteil für den Behandlungsarm mit

Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (HR = 0,06; 95 %-KI: [0,02; 0,14]; p < 0,001) (Abbildung 10).

Schwere Hypoglykämien

Severe Hypoglycemia Prespecified in Protocol Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)	Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)	Peto Odds Ratio [95% CI]	Weight
P024 (104 Weeks)	588 2 (0.3)	584 16 (2.7)	0.20 [0.08;0.52]	100.0%
HARMONY 3 (104 Weeks)	302 0 (0.0)	307 0 (0.0)	Not Estimable	
Total	**890 2 (0.2)**	**891 16 (1.8)**	**0.20 [0.08;0.52]**	**100.0%**

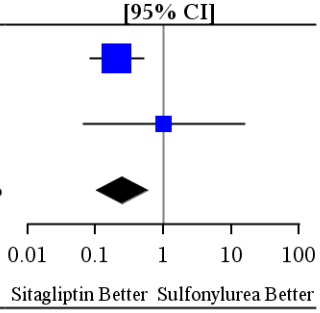


Heterogeneity: Not Applicable

Test for overall effect: Z=3.34, p-value=0.001

Abbildung 11: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)

Severe Hypoglycemia Prespecified in Protocol Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)	Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)	Peto Odds Ratio [95% CI]	Weight
P024 (104 Weeks)	588 2 (0.3)	584 16 (2.7)	0.20 [0.08;0.52]	89.9%
HARMONY 3 (164 Weeks)	302 1 (0.3)	307 1 (0.3)	1.02 [0.06;16.29]	10.1%
Total	**890 3 (0.3)**	**891 17 (1.9)**	**0.24 [0.10;0.58]**	**100.0%**



Heterogeneity: Chi^2=1.15 , df=1, p-value=0.283, I^2=13.1

Test for overall effect: Z=3.16, p-value=0.002

Abbildung 12: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)

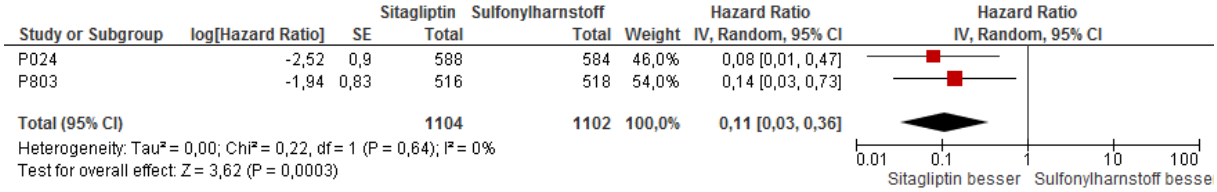


Abbildung 13: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 und P803 für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien aus RCT (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 und HARMONY 3 zu Woche 104 zeigt für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Peto-OR = 0,20; 95 %-KI: [0,08; 0,52]; p = 0,001) (Abbildung 11). Die Meta-Analyse der Ergebnisse des zum jeweils längsten verfügbaren Zeitraums der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Peto-OR = 0,24; 95 %-KI: [0,10; 0,58]; p = 0,002) (Abbildung 12). Die Meta-Analyse der Hazard Ratios der Analyse Tage mit Ereignis für die Studien P024 und P802 bestätigt ebenfalls den statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (HR = 0,11; 95 %-KI: [0,03; 0,36]; p < 0,001) (Abbildung 13).

Schwerwiegende Hypoglykämien

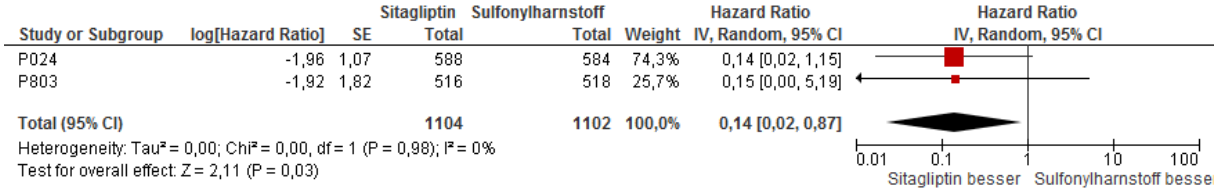


Abbildung 14: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 und P803 für den Endpunkt Schwerwiegende Hypoglykämien aus RCT (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

Die Meta-Analyse der Hazard Ratios der Analyse Tage mit Ereignis für die Studien P024 und P802 zeigt für den Endpunkt Schwerwigende Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (HR = 0,14; 95 %-KI: [0,02; 0,87]; p = 0,030) (Abbildung 14).

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 drei Studien ein präspezifizierter Endpunkt.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts

Studie	Operationalisierung
P024	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm.
P803	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm.
HARMONY 3	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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts 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
P024	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch
P803	niedrig	ja	nein	ja	nein	niedrig
HARMONY 3 (104 Wochen)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
HARMONY 3 (156 Wochen)	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei 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. Für die Studien P024 und P803 beruhen die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des

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

Für die Zulassungsstudie P024 wird die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts als hoch eingeschätzt, da 44 % der randomisierten Patienten bezogen auf die APaT-Population in der Auswertung berücksichtigt wurden. Der Studienbericht erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

Für die Studie P803 wird die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts als niedrig eingeschätzt, da 89 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt wurden. Auch ist der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patienten in den Studienarmen vergleichbar (Sitagliptin + Metformin Behandlungsarm: 90 %; Sulfonylharnstoff + Metformin Behandlungsarm: 89 %). Die Analyse wird daher als adäquat angesehen.

Für die Studie HARMONY 3 wird die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts für die Auswertung zum Zeitpunkt 104 Wochen als niedrig eingeschätzt, da 90 % der randomisierten Patienten bezogen auf das ITT-Set in der Auswertung berücksichtigt wurden. Auch ist der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patienten in den Studienarmen vergleichbar (Sitagliptin + Metformin Behandlungsarm: 96 %; Sulfonylharnstoff + Metformin Behandlungsarm: 95 %). Die Analyse wird daher als adäquat angesehen. Für die Auswertung zum Zeitpunkt 156 Wochen wird die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses als hoch eingeschätzt, da nur 30 % der randomisierten Patienten bezogen auf das ITT-Set in der Auswertung berücksichtigt wurden. Der Studienbericht erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

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 Einzelstudienergebnisse zum Endpunkt Veränderung des Körpergewichts getrennt dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie						**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Körpergewicht (kg)	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
P024 (104 Wochen)							
Sitagliptin + Metformin	253	253	88,3 (16,6)	86,7 (17,0)	-1,6 (0,3)	-2,3	<0,001
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	261	261	90,2 (16,6)	91,0 (17,4)	0,7 (0,3)	[-3,0; -1,6]	
P803 (30 Wochen)							
Sitagliptin + Metformin	465	465	80,6 (15,2)	79,8 (15,5)	-0,8 (0,2)	-2,0	<0,001
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	461	461	82,2 (16,8)	83,3 (17,1)	1,2 (0,2)	[-2,3; -1,6]	
HARMONY 3 (104 Wochen)							
Sitagliptin + Metformin	300	300	90,4 (19,0)	89,5 (18,8)	-0,9 (0,2)	-2,0	<0,001
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	302	302	91,9 (20,5)	93,0 (20,8)	1,2 (0,2)	[-2,7; -1,4]	
HARMONY 3 (156 Wochen)							
Sitagliptin + Metformin	300	89	90,0 (17,6)	88,0 (17,2)	-2,1 (4,1)	-3,2	0,406
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	302	102	92,0 (21,9)	93,0 (22,2)	1,2 (0,5)	[-11,3; 4,9]	

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated (P024, P803); intention-to-treat (HARMONY 3)
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen: all-patients-as-treated (P024, P803); Intention to treat (HARMONY 3)
d: ANCOVA Modell adjustiert für Behandlung, vorherige antidiabetische Therapie (nur P024), Region (nur P803 und HARMONY 3), Gewicht zu Studienbeginn, vorangegangene Myokardinfarkte (nur HARMONY 3) und Alterskategorie (nur HARMONY 3).
KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Nach 104 Wochen zeigte sich in der Zulassungsstudie P024 ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,3 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glipizid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-3,0; -1,6]; p < 0,001). In der Studie P803 zeigte sich nach 30 Wochen ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-2,3; -1,6]; p < 0,001). In der Studie HARMONY 3 zeigte sich nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-2,7; -1,4]; p < 0,001). Zu Woche 156 ist ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin sichtbar.

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.

Aufgrund der unterschiedlichen Analysemethoden in den Einzelstudien wird von einer Meta-Analyse der Ergebnisse abgesehen.

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 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
P024	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: – Unerwünschte Ereignisse gesamt – Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[a]
P803	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: – Unerwünschte Ereignisse gesamt – Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[a]
HARMONY 3	Es werden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis Woche 104 bzw. Woche 164 (inkl. einer Nachbeobachtungsphase von 56 Tagen) auftraten, betrachtet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA System kodiert. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse werden betrachtet: - Unerwünschte Ereignisse gesamt – Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[a]
a: Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung. 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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**
P024	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei 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.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Sitagliptin + Metformin		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
		Patienten mit Ereignis		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c]**	
Studie	**N[b]**	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
P024 (104 Wochen)	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	0,94 [0,88; 0,99]	0,024
P803 (30 Wochen)	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	0,84 [0,75; 0,95]	0,004
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	228 (75,5)	307	248 (80,8)	0,93 [0,86; 1,02]	0,128
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	251 (83,1)	307	261 (85,0)	0,98 [0,91; 1,05]	0,541
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse						
P024 (104 Wochen)	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19]	0,530
P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12]	0,530
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	27 (8,9)	307	29 (9,4)	0,95 [0,57; 1,56]	0,871
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42]	0,712
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen						
P024 (104 Wochen)	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35]	0,530
P803 (30 Wochen)	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05]	0,020
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	12 (4,0)	307	14 (4,6)	0,87 [0,41; 1,85]	0,804
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57]	0,533
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis						
P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	0 (0,0)	7,35 [0,46; 117,67]	0,212
P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,371
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	-	-
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nierenfunktionsstörung						
P024 (104 Wochen)	588	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]	>0,999
P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	0 (0,0)	-	-
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (UE) zeigt sich in den beiden Studien P024 und P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (P024: RR = 0,94; 95 %-KI: [0,88; 0,99]; p = 0,024; P803: RR = 0,84; 95 %-KI: [0,75; 0,95]; p = 0,004). In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb

von zwei Jahren insgesamt 228 UE (75,5 %) unter Sitagliptin + Metformin und 248 UE (80,8 %) unter Glimepirid + Metformin auf; für den Zeitraum bis Woche 164 traten insgesamt 251 UE (83,1 %) unter Sitagliptin + Metformin und 261 UE (85,0 %) unter Glimepirid + Metformin auf.

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich in den drei Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

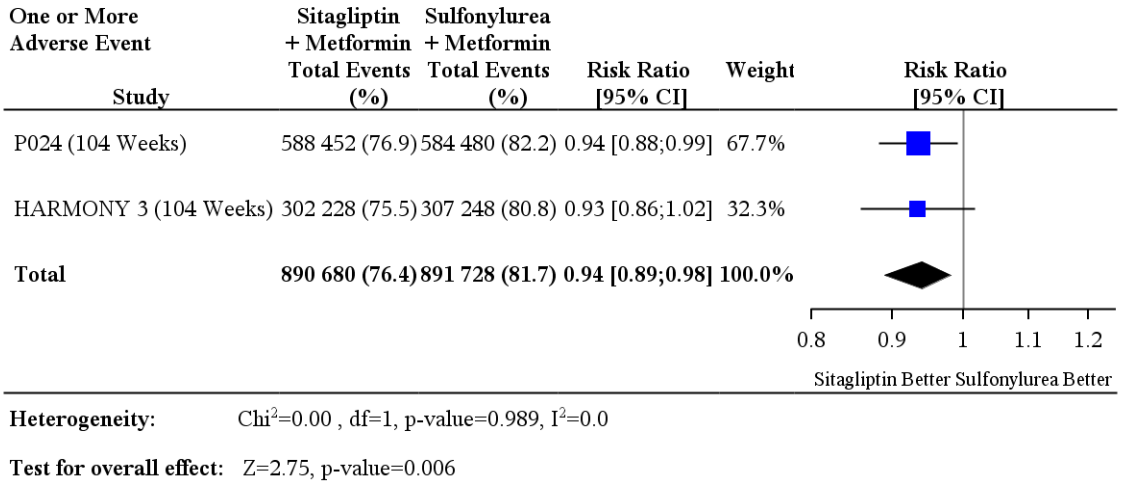
Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen zeigt sich in den Studien P024 und HARMONY 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin. In der Studie P803 brachen 1,9 % der Patienten unter Sitagliptin + Metformin und 0,4 % der Patienten unter Glimepirid + Metformin wegen einem unerwünschten Ereignis die Studie ab (Peto-OR = 3,86; 95 %-KI: [1,24; 12,05]; p = 0,020).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich in den drei Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

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.

Neben der Meta-Analyse von Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) ist im vorliegenden Dossier eine Meta-Analyse der Ergebnisse zum längst verfügbaren Zeitraum (P024: 104 Wochen; HARMONY 3: 164 Wochen) vorgesehen. Ziel dieser Meta-Analyse ist die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse.

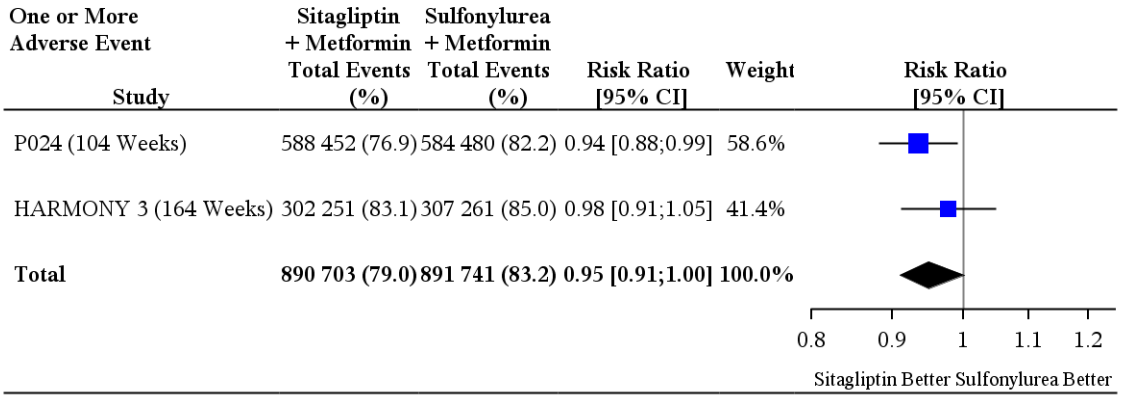
Unerwünschte Ereignisse gesamt



Heterogeneity: Chi^2=0.00 , df=1, p-value=0.989, I^2=0.0

Test for overall effect: Z=2.75, p-value=0.006

Abbildung 15: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell)



Heterogeneity: Chi^2=0.92 , df=1, p-value=0.337, I^2=0.0

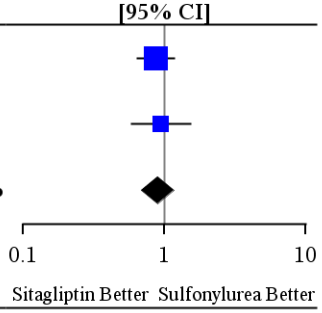
Test for overall effect: Z=2.14, p-value=0.033

Abbildung 16: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

Die zwei Meta-Analysen zeigen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (RR = 0,94; 95 %-KI: [0,89; 0,98]; p = 0,006 bzw. RR = 0,95; 95 %-KI: [0,91; 0,996]; p = 0,033) (Abbildung 15 und Abbildung 16).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Serious Adverse Event Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)	Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)	Risk Ratio [95% CI]	Weight	Risk Ratio [95% CI]
P024 (104 Weeks)	588 64 (10.9)	584 73 (12.5)	0.87 [0.64;1.19]	71.5%	
HARMONY 3 (104 Weeks)	302 27 (8.9)	307 29 (9.4)	0.95 [0.57;1.56]	28.5%	
Total	**890 91 (10.2)**	**891 102 (11.4)**	**0.89 [0.68;1.16]**	**100.0%**	

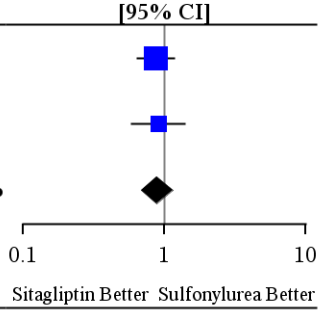


Heterogeneity: Chi^2=0.08 , df=1, p-value=0.782, I^2=0.0

Test for overall effect: Z=0.84, p-value=0.400

Abbildung 17: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

Serious Adverse Event Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)	Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)	Risk Ratio [95% CI]	Weight	Risk Ratio [95% CI]
P024 (104 Weeks)	588 64 (10.9)	584 73 (12.5)	0.87 [0.64;1.19]	66.9%	
HARMONY 3 (164 Weeks)	302 32 (10.6)	307 36 (11.7)	0.90 [0.58;1.42]	33.1%	
Total	**890 96 (10.8)**	**891 109 (12.2)**	**0.88 [0.68;1.14]**	**100.0%**	



Heterogeneity: Chi^2=0.02 , df=1, p-value=0.895, I^2=0.0

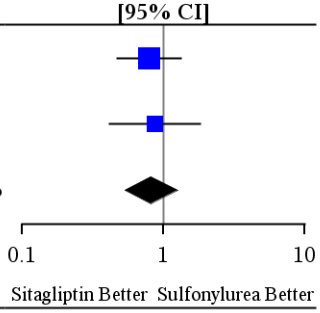
Test for overall effect: Z=0.96, p-value=0.338

Abbildung 18: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

Die zwei Meta-Analysen zeigen für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin (Abbildung 17 und Abbildung 18).

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Discontinuation due to an Adverse Event Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)	Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)	Risk Ratio [95% CI]	Weight	Risk Ratio [95% CI]
P024 (104 Weeks)	588 23 (3.9)	584 29 (5.0)	0.79 [0.46;1.35]	66.5%	
HARMONY 3 (104 Weeks)	302 12 (4.0)	307 14 (4.6)	0.87 [0.41;1.85]	33.5%	
Total	**890 35 (3.9)**	**891 43 (4.8)**	**0.81 [0.53;1.26]**	**100.0%**	

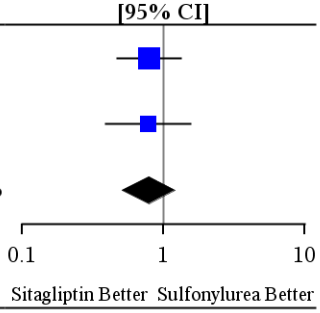


Heterogeneity: Chi^2=0.05 , df=1, p-value=0.831, I^2=0.0

Test for overall effect: Z=0.92, p-value=0.358

Abbildung 19: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

Discontinuation due to an Adverse Event Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)	Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)	Risk Ratio [95% CI]	Weight	Risk Ratio [95% CI]
P024 (104 Weeks)	588 23 (3.9)	584 29 (5.0)	0.79 [0.46;1.35]	63.4%	
HARMONY 3 (164 Weeks)	302 13 (4.3)	307 17 (5.5)	0.78 [0.38;1.57]	36.6%	
Total	**890 36 (4.0)**	**891 46 (5.2)**	**0.78 [0.51;1.20]**	**100.0%**	



Heterogeneity: Chi^2=0.00 , df=1, p-value=0.977, I^2=0.0

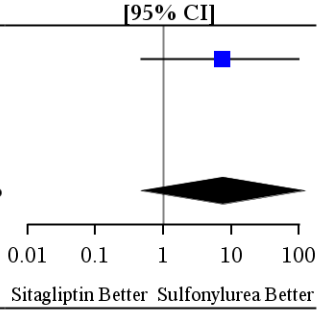
Test for overall effect: Z=1.12, p-value=0.263

Abbildung 20: Meta-Analyse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

Die zwei Meta-Analysen zeigen für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin (Abbildung 19 und Abbildung 20).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Pancreatitis Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)		Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)		Peto Odds Ratio [95% CI]	Weight
P024 (104 Weeks)	588	2 (0.3)	584	0 (0.0)	7.35 [0.46;117.67]	100.0%
HARMONY 3 (104 Weeks)	302	0 (0.0)	307	0 (0.0)	Not Estimable	
Total	**890**	**2 (0.2)**	**891**	**0 (0.0)**	**7.35 [0.46;117.67]**	**100.0%**

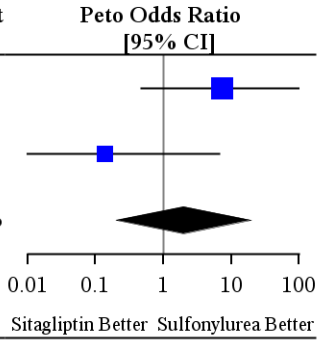


Heterogeneity: Not Applicable

Test for overall effect: Z=1.41, p-value=0.159

Abbildung 21: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Pankreatitis aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)

Pancreatitis Study	Sitagliptin + Metformin Total Events (%)		Sulfonylurea + Metformin Total Events (%)		Peto Odds Ratio [95% CI]	Weight
P024 (104 Weeks)	588	2 (0.3)	584	0 (0.0)	7.35 [0.46;117.67]	66.6%
HARMONY 3 (164 Weeks)	302	0 (0.0)	307	1 (0.3)	0.14 [0.00;6.93]	33.4%
Total	**890**	**2 (0.2)**	**891**	**1 (0.1)**	**1.95 [0.20;18.76]**	**100.0%**



Heterogeneity: Chi^2=2.64 , df=1, p-value=0.104, I^2=62.1

Test for overall effect: Z=0.58, p-value=0.563

Abbildung 22: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Pankreatitis aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)

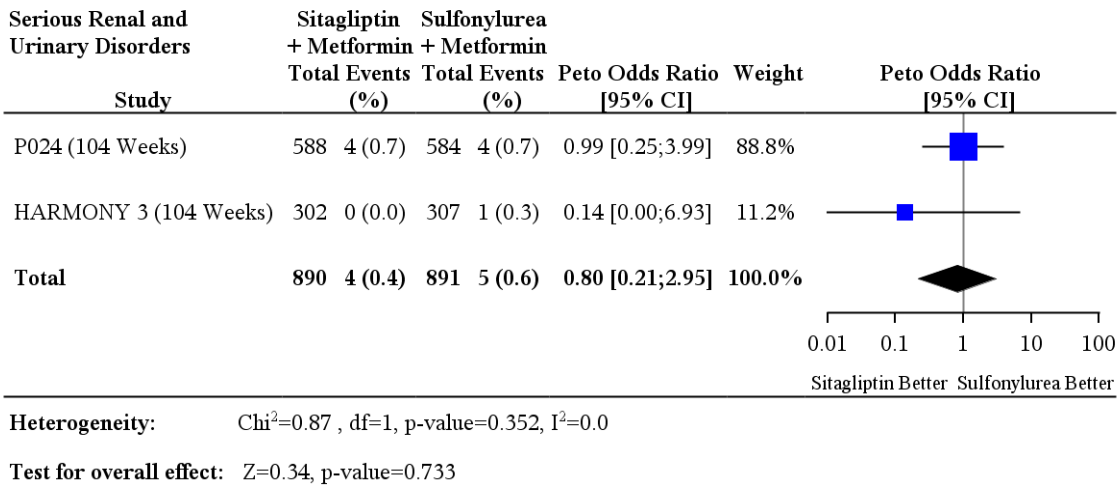


Abbildung 23: Meta-Analyse der der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (104 Wochen) für den Endpunkt Nierenfunktionsstörung aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)

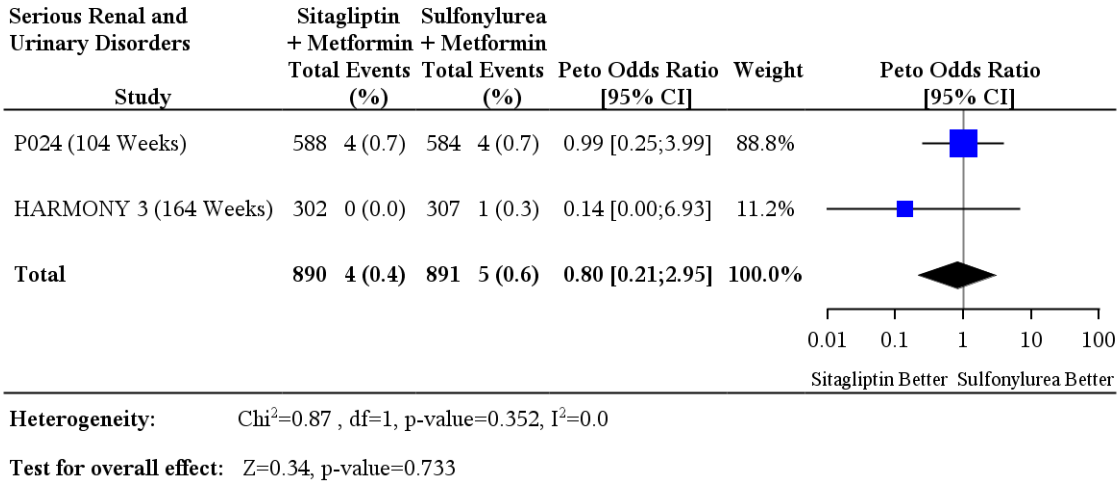


Abbildung 24: Meta-Analyse der der Studien P024 (104 Wochen) und HARMONY 3 (164 Wochen) für den Endpunkt Nierenfunktionsstörung aus RCT (Peto-Odds Ratio, Peto-Methode)

Die zwei Meta-Analysen zeigen weder für den Endpunkt Pankreatitis noch für den Endpunkt Nierenfunktionsstörung einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin (Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 23 und Abbildung 24).

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
P803	Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (39). Er bestehend aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Das deskriptive System umfasst 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (75). Anhand der visuellen Analogskala (VAS) schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Der EQ-5D Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 18 und 30 erhoben. Die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands war ein präspezifizierter Wirksamkeitsendpunkt. Wie bei der Ersteinreichung werden zur Einschätzung der Lebensqualität die Ergebnisse der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mit der Visuellen Analogskala des EQ-5D dargestellt.
EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
P803	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie P803 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. Die Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf dem FAS-Set. Fehlende Werte wurden mittels LOCF Methode ergänzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: P803 (30 Wochen)						**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Gesundheitszustand	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Sitagliptin + Metformin	488	488	82,1 (13,7)	83,8 (13,7)	2,1 (0,5)	-0,48	0,514
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	493	493	80,6 (15,4)	83,5 (13,8)	2,5 (0,5)	[-1,91; 0,95]	

a: Glimepirid
b: Anzahl an Patienten: FAS Population
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (FAS)
d: ANOCVA-Modell adjustiert für Behandlung und EQ-5D VAS-Ausgangswert. Fehlende Daten wurden mittels des LOCF Verfahrens ergänzt.
KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

In der Studie P803 zeigt sich nach 30 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin auf der Visuellen Analogskala des EQ-5D.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur Daten einer Studie vorlagen.

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.

Im Folgenden werden die in Tabelle 4-35 aufgelisteten Subgruppenanalysen berichtet.

Tabelle 4-35: Übersicht Subgruppenanalysen – Studie P024 und P803

Subgruppenmerkmal	**P024**	**P803**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Post hoc[a,b]	Post hoc[a,b]
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Post hoc[a,b]	Post hoc[a,b]
Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post hoc[a,b]	Post hoc[a,b]
Metformin (< 1.700 mg vs. ≥ 1.700 mg)	Post hoc[c]	Post hoc[c]

a: Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse und Schwerwiegende Hypoglykämien erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen, da die geringen Ereigniszahlen in beiden Studien keine sinnvoll interpretierbaren Subgruppenanalysen erlauben.

b: Es werden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis und Nierenfunktionsstörung) durchgeführt, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf die einzelnen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse übertragbar sind.

c: Im vorliegenden Dossier zur Festkombination Sitagliptin/Metformin werden die in der MSD Stellungnahme zur Erstbewertung nachgereichten Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis entsprechend der Fachinformation von Janumet® bzw. Velmetia® ergänzend dargestellt.

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit der von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG durchgeführten Studie HARMONY 3 wird für diese Studie keine Subgruppenanalyse und keine metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse durchgeführt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Sitagliptin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin. In den 64 Interaktionstests zeigt sich bei vier Tests ein Hinweis ($p < 0,2$) und bei drei Tests ein Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT

Für den Endpunkt Gesamtmortalität erfolgt eine deskriptive Darstellung der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region, da die geringen Ereigniszahlen in beiden Studien keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erlauben.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Gesamtmortalität	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Alter				
P024 (104 Wochen)				
< 65 Jahre	468	0 (0,0)	461	5 (1,1)
≥ 65 Jahre	120	1 (0,8)	123	3 (2,4)
P803 (30 Wochen)				
< 65 Jahre	411	0 (0,0)	406	0 (0,0)
≥ 65 Jahre	105	0 (0,0)	112	1 (0,9)
Geschlecht				
P024 (104 Wochen)				
Männlich	336	1 (0,3)	358	8 (2,2)
Weiblich	252	0 (0,0)	226	0 (0,0)
P803 (30 Wochen)				
Männlich	284	0 (0,0)	278	0 (0,0)
Weiblich	232	0 (0,0)	240	1 (0,4)
Region				
P024 (104 Wochen)				
Deutschland	45	0 (0,0)	43	1 (2,3)
Rest der Welt	543	1 (0,2)	541	7 (1,3)
P803 (30 Wochen)				
Deutschland	74	0 (0,0)	75	0 (0,0)
Rest der Welt	442	0 (0,0)	443	1 (0,2)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
KI: Konfidenzintervall

4.3.1.3.2.2 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT

Für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse erfolgt eine deskriptive Darstellung der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region, da die geringen Ereigniszahlen in beiden Studien keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erlauben.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
MACE	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Alter				
P024 (104 Wochen)				
< 65 Jahre	468	0 (0,0)	461	4 (0,9)
≥ 65 Jahre	120	0 (0,0)	123	2 (1,6)
P803 (30 Wochen)				
< 65 Jahre	411	0 (0,0)	406	0 (0,0)
≥ 65 Jahre	105	0 (0,0)	112	2 (1,8)
Geschlecht				
P024 (104 Wochen)				
Männlich	336	0 (0,0)	358	6 (1,7)
Weiblich	252	0 (0,0)	226	0 (0,0)
P803 (30 Wochen)				
Männlich	284	0 (0,0)	278	0 (0,0)
Weiblich	232	0 (0,0)	240	2 (0,8)
Region				
P024 (104 Wochen)				
Deutschland	45	0 (0,0)	43	0 (0,0)
Rest der Welt	543	0 (0,0)	541	6 (1,1)
P803 (30 Wochen)				
Deutschland	74	0 (0,0)	75	1 (1,3)
Rest der Welt	442	0 (0,0)	443	1 (0,2)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien – RCT

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter							
P024 (52 Wochen)							
< 65 Jahre	468	15 (3,2)	461	109 (23,6)	0,14 [0,08; 0,23]	<0,001	0,319
≥ 65 Jahre	120	3 (2,5)	123	43 (35,0)	0,07 [0,02; 0,22]	<0,001	(0,00%)
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	15 (3,2)	461	120 (26,0)	0,12 [0,07; 0,21]	<0,001	0,340
≥ 65 Jahre	120	3 (2,5)	123	46 (37,4)	0,07 [0,02; 0,21]	<0,001	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	13 (3,2)	406	63 (15,5)	0,20 [0,11; 0,36]	<0,001	0,907
≥ 65 Jahre	105	3 (2,9)	112	17 (15,2)	0,19 [0,06; 0,62]	0,002	(0,00%)
Geschlecht							
P024 (52 Wochen)							
Männlich	336	8 (2,4)	358	84 (23,5)	0,10 [0,05; 0,21]	<0,001	0,591
Weiblich	252	10 (4,0)	226	68 (30,1)	0,13 [0,07; 0,25]	<0,001	(0,00%)
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	8 (2,4)	358	93 (26,0)	0,09 [0,05; 0,19]	<0,001	0,546
Weiblich	252	10 (4,0)	226	73 (32,3)	0,12 [0,07; 0,23]	<0,001	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	8 (2,8)	278	42 (15,1)	0,19 [0,09; 0,39]	<0,001	0,771
Weiblich	232	8 (3,4)	240	38 (15,8)	0,22 [0,10; 0,46]	<0,001	(0,00%)
Region							
P024 (52 Wochen)							
Deutschland	45	2 (4,4)	43	13 (30,2)	0,15 [0,04; 0,61]	0,001	0,748
Rest der Welt	543	16 (2,9)	541	139 (25,7)	0,11 [0,07; 0,19]	<0,001	(0,00%)
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	2 (4,4)	43	13 (30,2)	0,15 [0,04; 0,61]	0,001	0,656
Rest der Welt	543	16 (2,9)	541	153 (28,3)	0,10 [0,06; 0,17]	<0,001	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	4 (5,4)	75	15 (20,0)	0,27 [0,09; 0,78]	0,009	0,541
Rest der Welt	442	12 (2,7)	443	65 (14,7)	0,19 [0,10; 0,34]	<0,001	(0,00%)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
In der zusammenfassenden Statistik wurde über alle Subgruppen hinweg der gleiche Effektschätzer verwendet;
Relatives Risiko oder Peto-Odds Ratio.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall

Alle Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-38).

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter							
P024 (52 Wochen)							
< 65 Jahre	468	3 (0,6)	461	34 (7,4)	0,17 [0,09; 0,33]	<0,001	0,912
≥ 65 Jahre	120	1 (0,8)	123	10 (8,1)	0,19 [0,06; 0,62]	0,007	(0,00%)
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	3 (0,6)	461	36 (7,8)	0,17 [0,09; 0,32]	<0,001	0,643
≥ 65 Jahre	120	2 (1,7)	123	12 (9,8)	0,23 [0,08; 0,67]	0,007	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	2 (0,5)	406	23 (5,7)	0,17 [0,08; 0,39]	<0,001	0,899
≥ 65 Jahre	105	1 (1,0)	112	10 (8,9)	0,19 [0,06; 0,64]	0,007	(0,00%)
Geschlecht							
P024 (52 Wochen)							
Männlich	336	0 (0,0)	358	22 (6,1)	0,14 [0,06; 0,32]	<0,001	0,480
Weiblich	252	4 (1,6)	226	22 (9,7)	0,21 [0,09; 0,45]	<0,001	(0,00%)
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	0 (0,0)	358	23 (6,4)	0,14 [0,06; 0,31]	<0,001	0,416
Weiblich	252	5 (2,0)	226	25 (11,1)	0,21 [0,10; 0,45]	<0,001	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	2 (0,7)	278	19 (6,8)	0,18 [0,08; 0,44]	<0,001	0,941
Weiblich	232	1 (0,4)	240	14 (5,8)	0,17 [0,06; 0,48]	0,001	(0,00%)
Region							
P024 (52 Wochen)							
Deutschland	45	0 (0,0)	43	3 (7,0)	0,12 [0,01; 1,22]	0,073	0,755
Rest der Welt	543	4 (0,7)	541	41 (7,6)	0,18 [0,10; 0,33]	<0,001	(0,00%)
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	0 (0,0)	43	3 (7,0)	0,12 [0,01; 1,22]	0,073	0,730
Rest der Welt	543	5 (0,9)	541	45 (8,3)	0,19 [0,11; 0,33]	<0,001	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	0 (0,0)	75	8 (10,7)	0,12 [0,03; 0,51]	0,004	0,569
Rest der Welt	442	3 (0,7)	443	25 (5,6)	0,20 [0,09; 0,42]	<0,001	(0,00%)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
In der zusammenfassenden Statistik wurde über alle Subgruppen hinweg der gleiche Effektschätzer verwendet;
Relatives Risiko oder Peto-Odds Ratio.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall

Die Subgruppenanalysen für die Symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) zeigen weder Hinweise noch Belege auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-39).

Schwere Hypoglykämien

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		
Schwere Hypoglykämien	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter							
P024 (52 Wochen)							
< 65 Jahre	468	2 (0,4)	461	13 (2,8)	0,22 [0,08; 0,62]	0,004	0,820
≥ 65 Jahre	120	0 (0,0)	123	1 (0,8)	0,14 [0,00; 6,99]	0,515	(0,00%)
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	2 (0,4)	461	15 (3,3)	0,21 [0,08; 0,54]	0,001	0,844
≥ 65 Jahre	120	0 (0,0)	123	1 (0,8)	0,14 [0,00; 6,99]	0,515	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	2 (0,5)	406	10 (2,5)	0,26 [0,08; 0,80]	0,019	0,783
≥ 65 Jahre	105	0 (0,0)	112	1 (0,9)	0,14 [0,00; 7,28]	0,515	(0,00%)
Geschlecht							
P024 (52 Wochen)							
Männlich	336	1 (0,3)	358	4 (1,1)	0,32 [0,05; 1,85]	0,248	0,553
Weiblich	252	1 (0,4)	226	10 (4,4)	0,17 [0,05; 0,55]	0,003	(0,00%)
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	1 (0,3)	358	6 (1,7)	0,25 [0,06; 1,12]	0,072	0,674
Weiblich	252	1 (0,4)	226	10 (4,4)	0,17 [0,05; 0,55]	0,003	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	1 (0,4)	278	3 (1,1)	0,36 [0,05; 2,56]	0,329	0,666
Weiblich	232	1 (0,4)	240	8 (3,3)	0,21 [0,06; 0,79]	0,022	(0,00%)
Region							
P024 (52 Wochen)							
Deutschland	45	0 (0,0)	43	1 (2,3)	0,13 [0,00; 6,52]	0,363	0,788
Rest der Welt	543	2 (0,4)	541	13 (2,4)	0,23 [0,08; 0,62]	0,004	(0,00%)
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	0 (0,0)	43	1 (2,3)	0,13 [0,00; 6,52]	0,363	0,812
Rest der Welt	543	2 (0,4)	541	15 (2,8)	0,21 [0,08; 0,55]	0,001	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	0 (0,0)	75	1 (1,3)	0,14 [0,00; 6,91]	0,529	0,759
Rest der Welt	442	2 (0,5)	443	10 (2,3)	0,26 [0,08; 0,81]	0,022	(0,00%)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
In der zusammenfassenden Statistik wurde über alle Subgruppen hinweg der gleiche Effektschätzer verwendet;
Relatives Risiko oder Peto-Odds Ratio.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall

Die Subgruppenanalysen für die Schweren Hypoglykämien zeigen weder Hinweise noch Belege auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-39).

Schwerwiegende Hypoglykämien

Für den Endpunkt Schwerwiegende Hypoglykämien erfolgt eine deskriptive Darstellung der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region, da die geringen Ereigniszahlen in beiden Studien keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erlauben.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Schwerwiegende Hypoglykämien	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Alter				
P024 (52 Wochen)				
< 65 Jahre	468	1 (0,2)	461	7 (1,5)
≥ 65 Jahre	120	0 (0,0)	123	0 (0,0)
P024 (104 Wochen)				
< 65 Jahre	468	1 (0,2)	461	9 (2,0)
≥ 65 Jahre	120	0 (0,0)	123	0 (0,0)
P803 (30 Wochen)				
< 65 Jahre	411	1 (0,2)	406	3 (0,7)
≥ 65 Jahre	105	0 (0,0)	112	0 (0,0)
Geschlecht				
P024 (52 Wochen)				
Männlich	336	0 (0,0)	358	3 (0,8)
Weiblich	252	1 (0,4)	226	4 (1,8)
P024 (104 Wochen)				
Männlich	336	0 (0,0)	358	5 (1,4)
Weiblich	252	1 (0,4)	226	4 (1,8)
P803 (30 Wochen)				
Männlich	284	0 (0,0)	278	1 (0,4)
Weiblich	232	1 (0,4)	240	2 (0,8)
Region				
P024 (52 Wochen)				
Deutschland	45	0 (0,0)	43	0 (0,0)
Rest der Welt	543	1 (0,2)	541	7 (1,3)
P024 (104 Wochen)				
Deutschland	45	0 (0,0)	43	0 (0,0)
Rest der Welt	543	1 (0,2)	541	9 (1,7)
P803 (30 Wochen)				
Deutschland	74	0 (0,0)	75	0 (0,0)
Rest der Welt	442	1 (0,2)	443	3 (0,7)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
KI: Konfidenzintervall

.

4.3.1.3.2.1 Veränderung des Körpergewichts – RCT

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Körpergewicht (kg)						**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		
Studie	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
Alter								
P024 (104 Wochen)								
< 65 Jahre								
Sitagliptin + Metformin	197	197	88,9 (17,4)	87,5 (17,9)	-1,4 (0,4)	-2,3	<0,001	0,816
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	205	205	91,2 (17,6)	92,2 (18,7)	0,9 (0,4)	[-3,1; -1,6]		(0,00%)
≥ 65 Jahre								
Sitagliptin + Metformin	56	56	86,2 (13,6)	84,2 (13,3)	-2,1 (0,6)	-2,2	0,001	
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	56	56	86,5 (11,4)	86,7 (10,9)	0,1 (0,6)	[-3,4; -0,9]		
P803 (30 Wochen)								
< 65 Jahre								
Sitagliptin + Metformin	377	377	80,1 (15,5)	79,4 (15,7)	-0,8 (0,2)	-2,0	<0,001	0,932
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	364	364	82,2 (17,0)	83,5 (17,3)	1,2 (0,2)	[-2,4; -1,5]		(0,00%)
≥ 65 Jahre								
Sitagliptin + Metformin	88	88	82,7 (13,8)	81,6 (14,2)	-0,9 (0,3)	-2,0	<0,001	
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	97	97	82,0 (16,2)	82,9 (16,2)	1,1 (0,3)	[-2,8; -1,2]		
Geschlecht								
P024 (104 Wochen)								
Weiblich								
Sitagliptin + Metformin	106	106	81,0 (15,2)	78,5 (14,9)	-2,7 (0,5)	-2,3	<0,001	0,843
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	101	101	86,2 (15,4)	85,8 (15,7)	-0,4 (0,5)	[-3,3; -1,3]		(0,00%)
Männlich								
Sitagliptin + Metformin	147	147	93,6 (15,6)	92,7 (16,0)	-1,1 (0,5)	-2,4	<0,001	
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	160	160	92,8 (16,8)	94,3 (17,7)	1,3 (0,5)	[-3,3; -1,6]		
P803 (30 Wochen)								
Weiblich								

Körpergewicht (kg)						**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		
Studie	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
Sitagliptin + Metformin	212	212	76,6 (14,6)	75,7 (15,0)	-0,7 (0,2)	-1,8	<0,001	0,396
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	217	217	76,3 (14,2)	77,2 (14,2)	1,1 (0,2)	[-2,3; -1,2]		(0,00%)
Männlich								
Sitagliptin + Metformin	253	253	84,0 (14,9)	83,3 (15,0)	-0,8 (0,3)	-2,1	<0,001	
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	244	244	87,4 (17,3)	88,8 (17,6)	1,3 (0,3)	[-2,6; -1,5]		
Region								
P024 (104 Wochen)								
Deutschland								
Sitagliptin + Metformin	24	24	95,7 (13,9)	94,8 (16,4)	-0,6 (1,1)	-1,0	0,458	0,289
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	18	18	94,8 (13,8)	94,9 (14,8)	0,4 (1,3)	[-3,7; 1,7]		(10,88%)
Rest der Welt								
Sitagliptin + Metformin	229	229	87,5 (16,7)	85,9 (16,9)	-1,7 (0,3)	-2,5	<0,001	
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	243	243	89,9 (16,7)	90,8 (17,6)	0,7 (0,3)	[-3,1; -1,8]		
P803 (30 Wochen)								
Deutschland								
Sitagliptin + Metformin	63	63	92,9 (14,3)	92,1 (14,9)	-0,8 (0,3)	-1,7	<0,001	0,627
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	68	68	96,2 (14,8)	97,2 (15,8)	1,0 (0,3)	[-2,7; -0,8]		(0,00%)
Rest der Welt								
Sitagliptin + Metformin	402	402	78,7 (14,5)	77,9 (14,7)	-0,8 (0,2)	-2,0	<0,001	
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	393	393	79,7 (15,9)	80,9 (16,1)	1,2 (0,2)	[-2,4; -1,6]		

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (all-patients-as-treated)
d: ANCOVA Modell adjustiert für Behandlung, vorherige antidiabetische Therapie (nur P024), Region (nur P803) und Gewicht zu Studienbeginn. KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Alle Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-42).

4.3.1.3.2.2 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen wurden post-hoc Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region durchgeführt. Für den Endpunkt Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse 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.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Alter							
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	364 (77,8)	461	380 (82,4)	0,94 [0,88; 1,01]	0,078	0,846
≥ 65 Jahre	120	97 (80,8)	123	104 (84,6)	0,96 [0,85; 1,07]	0,532	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	184 (44,8)	406	235 (57,9)	0,77 [0,68; 0,89]	<0,001	0,007
≥ 65 Jahre	105	60 (57,1)	112	56 (50,0)	1,14 [0,89; 1,47]	0,324	(86,31%)
Geschlecht							
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	255 (75,9)	358	296 (82,7)	0,92 [0,85; 0,99]	0,029	0,236
Weiblich	252	206 (81,7)	226	188 (83,2)	0,98 [0,90; 1,07]	0,721	(28,85%)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	127 (44,7)	278	147 (52,9)	0,85 [0,71; 1,00]	0,055	0,959
Weiblich	232	117 (50,4)	240	144 (60,0)	0,84 [0,71; 0,99]	0,038	(0,00%)
Region							
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	38 (84,4)	43	32 (74,4)	1,13 [0,91; 1,41]	0,256	0,085
Rest der Welt	543	423 (77,9)	541	452 (83,5)	0,93 [0,88; 0,99]	0,019	(66,36%)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	37 (50,0)	75	44 (58,7)	0,85 [0,63; 1,15]	0,326	0,930
Rest der Welt	442	207 (46,8)	443	247 (55,8)	0,84 [0,74; 0,96]	0,008	(0,00%)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
In der zusammenfassenden Statistik wurde über alle Subgruppen hinweg der gleiche Effektschätzer verwendet;
Relatives Risiko oder Peto-Odds Ratio.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt lässt sich ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter in der Studie P803 und ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region in der Studie P024 ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-43).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Schwerwiegende UE	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Alter							
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	44 (9,4)	461	52 (11,3)	0,83 [0,57; 1,22]	0,530	0,647
≥ 65 Jahre	120	20 (16,7)	123	21 (17,1)	0,98 [0,56; 1,71]	0,947	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	9 (2,2)	406	6 (1,5)	1,48 [0,53; 4,13][e]	0,533	0,992
≥ 65 Jahre	105	7 (6,7)	112	5 (4,5)	1,49 [0,49; 4,56][e]	0,532	(0,00%)
Geschlecht							
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	43 (12,8)	358	48 (13,4)	0,95 [0,65; 1,40][e]	0,832	0,490
Weiblich	252	21 (8,3)	226	25 (11,1)	0,75 [0,43; 1,31][e]	0,361	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	11 (3,9)	278	7 (2,5)	1,54 [0,61; 3,91]	0,530	0,832
Weiblich	232	5 (2,2)	240	4 (1,7)	1,29 [0,35; 4,76]	0,774	(0,00%)
Region							
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	11 (24,4)	43	4 (9,3)	2,63 [0,91; 7,63]	0,069	0,030
Rest der Welt	543	53 (9,8)	541	69 (12,8)	0,77 [0,55; 1,07]	0,129	(78,64%)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	1 (1,4)	75	5 (6,7)	0,20 [0,02; 1,69]	0,123	0,034
Rest der Welt	442	15 (3,4)	443	6 (1,4)	2,51 [0,98; 6,40]	0,048	(77,83%)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
In der zusammenfassenden Statistik wurde über alle Subgruppen hinweg der gleiche Effektschätzer verwendet;
Relatives Risiko oder Peto-Odds Ratio.
d: CSZ-Methode
e: Erratum im Erstdossier
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse lässt sich in beiden Studien ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des

Behandlungseffektes durch die Region ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-44).

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Studienabbruch wegen UE	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Alter							
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	22 (4,7)	461	28 (6,1)	0,77 [0,45; 1,33][e]	0,530	0,342
≥ 65 Jahre	120	9 (7,5)	123	7 (5,7)	1,32 [0,51; 3,43][e]	0,600	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	4 (1,0)	406	1 (0,2)	3,30 [0,57; 19,13]	0,247	0,771
≥ 65 Jahre	105	6 (5,7)	112	1 (0,9)	4,65 [1,03; 20,92]	0,049	(0,00%)
Geschlecht							
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	19 (5,7)	358	22 (6,1)	0,92 [0,51; 1,67][e]	0,809	0,831
Weiblich	252	12 (4,8)	226	13 (5,8)	0,83 [0,39; 1,78][e]	0,674	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	7 (2,5)	278	0 (0,0)	7,39 [1,67; 32,78]	0,009	0,184
Weiblich	232	3 (1,3)	240	2 (0,8)	1,55 [0,27; 9,01]	0,712	(43,28%)
Region							
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	2 (4,4)	43	4 (9,3)	0,48 [0,09; 2,48]	0,529	0,446
Rest der Welt	543	29 (5,3)	541	31 (5,7)	0,93 [0,57; 1,52]	0,846	(0,00%)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	3 (4,1)	75	1 (1,3)	2,81 [0,39; 20,38]	0,326	0,698
Rest der Welt	442	7 (1,6)	443	1 (0,2)	4,55 [1,13; 18,28]	0,034	(0,00%)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
In der zusammenfassenden Statistik wurde über alle Subgruppen hinweg der gleiche Effektschätzer verwendet;
Relatives Risiko oder Peto-Odds Ratio.
d: CSZ-Methode
e: Erratum im Erstdossier
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen lässt sich ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht in der Studie P803 ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-45).

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: P803 (30 Wochen)						**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**			
Gesundheitszustand	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Standardisierte Mittelwert-differenz[e] [95 %-KI]**	**p-Wert für Interaktions -Test (I^2)**
Alter									
< 65 Jahre									
Sitagliptin + Metformin	392	392	82,2 (13,7)	84,4 (13,0)	2,4 (0,5)	-0,52	0,500	-	0,939
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	386	386	81,2 (14,9)	84,4 (12,8)	2,9 (0,6)	[-2,05; 1,00]			(0,00%)
≥ 65 Jahre									
Sitagliptin + Metformin	96	96	81,4 (13,8)	81,4 (16,0)	0,5 (1,3)	-0,68	0,713	-	
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	107	107	78,8 (16,7)	80,4 (16,5)	1,2 (1,3)	[-4,31; 2,95]			
Geschlecht									
Weiblich									
Sitagliptin + Metformin	219	219	81,2 (14,3)	82,4 (14,7)	1,4 (0,9)	-0,84	0,485	-	0,693
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	231	231	80,5 (15,7)	82,9 (14,7)	2,2 (0,8)	[-3,19; 1,52]			(0,00%)
Männlich									
Sitagliptin + Metformin	269	269	82,8 (13,2)	84,9 (12,7)	2,6 (0,6)	-0,25	0,779	-	
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	262	262	80,8 (15,1)	84,1 (12,9)	2,8 (0,6)	[-1,99; 1,49]			
Region									
Deutschland									
Sitagliptin + Metformin	69	69	73,2 (17,2)	77,6 (15,9)	4,9 (1,5)	2,08	0,324	-	0,188
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	70	70	70,6 (18,7)	74,0 (17,2)	2,9 (1,5)	[-2,07; 6,23]			(42,40%)
Rest der Welt									
Sitagliptin + Metformin	419	419	83,5 (12,5)	84,8 (13,0)	1,6 (0,5)	-0,87	0,259	-	
Sulfonylharnstoff[a] +	423	423	82,3 (14,1)	85,1 (12,5)	2,5 (0,5)	[-2,37; 0,64]			

Studie: P803 (30 Wochen)						**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**			
Gesundheitszustand	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Standardisierte Mittelwert-differenz[e] [95 %-KI]**	**p-Wert für Interaktions -Test (I^2)**
Metformin									

a: Glimepirid
b: Anzahl an Patienten: full analysis set
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (FAS)
d: ANOCVA-Modell adjustiert für Behandlung und EQ-5D VAS-Ausgangswert. Fehlende Daten wurden mittels des LOCF Verfahrens ergänzt.
e: Hedges' g (bei statistisch signifikanter Mittelwertdifferenz)
KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler)

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region in der Studie P803 ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-46).

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse nach Metformindosis aus der Ersteinreichung – RCT

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bestätigen die Unabhängigkeit der Ergebnisse Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin von der Metformindosis (Tabelle 4-47).

Folgerung

Die Ergebnisse der Studien P024 bzw. P803 sind daher für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin anwendbar. Wie in unserem Dossier und in unserer Stellungnahme für Sitagliptin in freier Kombination mit Metformin (A13-02) dargestellt, besteht daher auch für die Monotherapie mit der Fixkombination Sitagliptin/Metformin (A13-03) ein Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen (76).

Aus dem Interaktionstest zu der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts lässt sich ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Metformindosis ableiten (Tabelle 4-47). Für alle anderen Endpunkte zeigen die Subgruppenanalysen weder Hinweise noch Belege auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus der Ersteinreichung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Kombination mit Metformin		**Sitagliptin**		**Sulfonylharnstoff[a]**		**Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff[a]**
Mortalität		**Gesamt N**	**n (%)**	**Gesamt N**	**n (%)**	**p-Wert für Heterogenität zwischen den Studienpools[d]**
Gesamtmortalität	**P024**					
	< 1700mg	158	1 (0,6%	157	1 (0,6%)	
	≥ 1700mg	429	0 (0,0%)	427	7 (1,6%)	
	k. A.	1	0 (0,0%)	0	0	p=0,33
	P803					(I^2=0%)
	< 1700mg	185	1 (0,5%)	178	1 (0,6%)	
	≥ 1700mg	324	0 (0,0%)	333	0 (0,0%)	
	k. A.	7	0 (0,0%)	7	0 (0,0%)	
Morbidität		**Gesamt N**	**n (%)**	**Gesamt N**	**n (%)**	**p-Wert für Heterogenität zwischen den Studienpools[d]**
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	**P024**					
	< 1700mg	158	0 (0,0%)	157	1 (0,6%)	
	≥ 1700mg	429	0 (0,0%)	427	5 (1,2%)	
	k. A.	1	0 (0,0%)	0	0	p=0,99
	P803					(I^2=0%)
	< 1700mg	185	0 (0,0%)	178	1 (0,6%)	
	≥ 1700mg	324	0 (0,0%)	333	1 (0,3%)	
	k. A.	7	0 (0,0%)	7	0 (0,0%)	
Symptomatische Hypoglykämien		**Tage insgesamt**	**Tage mit Ereignis**	**Tage insgesam**	**Tage mit Ereignis**	**p-Wert für Heterogenität zwischen den Studienpools**
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl[b]	**P024**					
	< 1700mg	49081	0	50754	18	
	≥ 1700mg	130605	4	133803	45	
	k. A.	365	0	0	0	wegen Ereignisfreiheit unter Sitagliptin/Metformin < 1700 mg/d nicht bestimmbar
	P803					
	< 1700mg	36801	0	35789	18	
	≥ 1700mg	65369	4	66379	40	
	k. A.	1278	0	1261	1	
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse[c]	**P024**					
	< 1700mg	49081	0	50754	3	
	≥ 1700mg	130605	1	133803	4	
	k. A.	365	0	0	0	wegen Ereignisfreiheit unter Sitagliptin/Metformin < 1700 mg/d nicht bestimmbar
	P803					
	< 1700mg	36801	0	35789	0	
	≥ 1700mg	65369	1	66379	6	
	k. A.	1278	0	1261	0	
		Gesamt N	**n (%)**	**Gesamt N**	**n (%)**	**p-Wert für Heterogenität zwischen den Studienpools[d]**
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl[b]	**P024**					
	52 Wochen					
	< 1700mg	158	0 (0,0%)	157	14 (8,9%)	P024 (52 Wochen) & P803:
	≥ 1700mg	429	4 (0,9%)	427	30 (7,0%)	p=0,30
	k. A.	1	0 (0,0%)	0	0	(I^2=8,8%)
	104 Wochen					
	< 1700mg	158	0 (0,0%)	157	14 (8,9%)	
	≥ 1700mg	429	5 (1,2%)	427	34 (8,0%)	P024 (104 Wochen) & P803:
	k. A.	1	0 (0,0%)	0	0	p=0,27
	P803					(I^2=17,1%)
	< 1700mg	185	0 (0,0%)	178	10 (5,6%)	
	≥ 1700mg	324	3 (0,9%)	333	22 (6,6%)	
	k. A.	7	0 (0,0%)	7	1 (14,3%)	
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse[c]	**P024**					
	52 Wochen					
	< 1700mg	158	0 (0,0%)	157	3 (2,9%)	P024-52 Wochen & P803:
	≥ 1700mg	429	1 (0,2%)	427	4 (0,9%)	p=0,50
	k. A.	1	0 (0,0%)	0	0	(I^2=0%)
	104 Wochen					
	< 1700mg	158	0 (0,0%)	157	3 (2,9%)	
	≥ 1700mg	429	1 (0,2%)	427	6 (1,4%)	P024-104 Wochen & P803:
	k. A.	1	0 (0,0%)	0	0	p=0,57
	P803					(I^2=0%)
	< 1700mg	185	0 (0,0%)	178	0 (0,0%)	
	≥ 1700mg	324	1 (0,3%)	333	3 (0,9%)	
	k. A.	7	0 (0,0%)	7	0 (0,0%)	

(Fortsetzung)

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus der Ersteinreichung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

In Kombination mit Metformin		**Sitagliptin**		**Sulfonylharnstoff[a]**		**Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff[a]**
Veränderung des Körpergewichts		**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert für Heterogenität zwischen den Studienpools**
Veränderung zum Ausgangswert in kg	**P024**					
	< 1700mg	69	-1,3 (2,3)	83	0,8 (2,6)	
	≥ 1700mg	184	-1,6 (2,9)	178	0,8 (2,8)	
	k. A.	0	0	0	0	p=0,19
	P803					(I^2=40,9%)
	< 1700mg	165	-0,8 (2,4)	161	0,9 (2,8)	
	≥ 1700mg	294	-0,8 (3,2)	294	1,3 (2,8)	
	k. A.	6	0,8 (16,8)	6	1,5 (11,4)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**p-Wert für Heterogenität zwischen den Studienpools**
VAS des EQ-5D: Veränderung zum Ausgangswert in mm	**P024**					
	< 1700mg	-	-	-	-	
	≥ 1700mg	-	-	-	-	
	k. A.	-	-	-	-	-
	P803					
	< 1700mg	173	2,1 (8,1)	167	4,3 (7,9)	
	≥ 1700mg	309	2,0 (7,9)	320	1,6 (8,1)	
	k. A.	6	-0,9 (12,5)	6	-5,8 (11,1)	
Sonstige unerwünschte Ereignisse		**Gesamt N**	**n (%)**	**Gesamt N**	**n (%)**	**p-Wert für Heterogenität zwischen den Studienpools[d]**
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	**P024**					
	< 1700mg	158	125 (79,1%)	157	136 (86,6%)	
	≥ 1700mg	429	326 (76,0%)	427	344 (80,6%)	
	k. A.	1	1 (100,0%)	0	0	p=0,79
	P803					(I^2=0%)
	< 1700mg	185	87 (47,0%)	178	95 (53,4%)	
	≥ 1700mg	324	152 (46,9%)	333	193 (58,0%)	
	k. A.	7	5 (71,4%)	7	3 (42,6%)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**P024**					
	< 1700mg	158	16 (10,1%)	157	16 (10,2%)	
	≥ 1700mg	429	48 (11,2%)	427	57 (13,3%)	
	k. A.	1	0 (0,0%)	0	0	p=0,66
	P803					(I^2=0%)
	< 1700mg	185	5 (2,7%)	178	3 (1,7%)	
	≥ 1700mg	324	11 (3,4%)	333	8 (2,4%)	
	k. A.	7	0 (0,0%)	7	0 (0,0)	
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	**P024**					
	< 1700mg	158	5 (3,2%)	157	8 (5,1%)	
	≥ 1700mg	429	18 (4,2%)	427	21 (4,9%)	
	k. A.	1	0 (0,0%)	0	0	p=0,92
	P803					(I^2=0%)
	< 1700mg	185	3 (1,6%)	178	0 (0,0%)	
	≥ 1700mg	324	6 (1,9%)	333	2 (0,6%)	
	k. A.	7	1 (14,3%)	7	0 (0,0)	

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.
c: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
d: Relatives Risiko; Peto-Odds Ratio statt des Relatives Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle
KI: Konfidenzintervall; Analysepopulationen: Full-Analysis-Set (VAS des EQ-5D), All Patients as Treated-Anzahl Patienten für die Werte zum Studienbeginn und zum Studienende vorlagen (Körpergewicht), alle anderen Endpunkte (All Patients as Treated); k.A: keine Angabe

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 aktivkontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien der Evidenzstufe 1b (P024, P803, HARMONY 3). Insgesamt wurden in den drei bewertungsrelevanten Studien 2.837 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als Hämoglobin A1c [HbA1c]) unter einer Metformin-Monotherapie (≥ 1.500 mg/Tag) eingeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 104 Wochen und in der Studie P803 30 Wochen. In der Studie HARMONY 3 wurden die Patienten über 164 Wochen beobachtet mit einer Zwischenauswertung zum Zeitpunkt 104 Wochen. In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. In den Studien P803 und HARMONY 3 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde mit Ausnahme der Veränderung des Körpergewichts in der Studie P024 als hoch eingestuft. Im vorliegenden Dossier zur Festkombination Sitagliptin/Metformin werden die in der MSD Stellungnahme zur Erstbewertung nachgereichten Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis entsprechend der Fachinformationen von Janumet® bzw. Velmetia® ergänzend dargestellt (< 1.700 mg vs. ≥ 1.700 mg). Es zeigt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Sitagliptin über beide Metformindosierungen hinweg. Daher werden die Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen der Festkombination Sitagliptin/Metformin von den Gesamtstudienergebnissen abgeleitet.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten bzw. deren metaanalytische Zusammenfassung können Tabelle 4-48 entnommen werden.

Tabelle 4-48: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Meta-Analysen: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Mortalität		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesamtmortalität	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85]	0,516		
	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77]	0,019	0,25 [0,08; 0,74][e]	0,012
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	1 (0,3)	307	3 (1,0)	0,37 [0,05; 2,65]	0,530	0,27 [0,10; 0,71][f]	0,008
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49]	0,212	0,26 [0,08; 0,81][g]	0,021
Morbidität		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,17]	0,212		
	P024 (104 Wochen)	588	0 (0,0)	584	6 (1,0)	0,13 [0,03; 0,66]	0,014	n.b.	n.b.
	HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
Hypoglykämien		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	80 (15,4)	0,20 [0,12; 0,34]	<0,001		
	P024 (52 Wochen)	588	18 (3,1)	584	152 (26,0)[h]	0,12 [0,07; 0,19]	<0,001		
	P024 (104 Wochen)	588	18 (3,1)	584	166 (28,4)	0,11 [0,07; 0,17]	<0,001	0,10 [0,07; 0,16][e]	<0,001
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	5 (1,7)	307	55 (17,9)	0,09 [0,04; 0,23]	<0,001	0,12 [0,08; 0,17][f]	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	9 (3,0)	307	66 (21,5)	0,14 [0,07; 0,27]	<0,001		
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P803 (30 Wochen)	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35]	<0,001		
	P024 (52 Wochen)	588	4 (0,7)	584	44 (7,5)	0,17 [0,10; 0,31]	<0,001		
	P024 (104 Wochen)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]	<0,001	n.b.	n.b.
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	n.a.	307	24 (7,8)	-	-		
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
Schwere Hypoglykämien[i]	P803 (30 Wochen)	516	2 (0,4)	518	11 (2,1)	0,25 [0,08;0,74]	0,013		
	P024 (52 Wochen)	588	2 (0,3)	584	14 (2,4)	0,22 [0,08;0,58]	0,003		
	P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	16 (2,7)[h]	0,20 [0,08;0,52][h]	0,001	0,20 [0,08; 0,52][e]	0,001
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	-	-	0,24 [0,10; 0,58][f]	0,002
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	1 (0,3)	307	1 (0,3)	1,02 [0,06; 16,29]	>0,999		
Schwerwiegende Hypoglykämien[j]	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62]	0,530		
	P024 (52 Wochen)	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88]	0,033		
	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]	0,011	n.b.	n.b.
	HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		

(Fortsetzung)

Tabelle 4-48: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Fortsetzung)

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Meta-Analysen: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Veränderung des Körpergewichts		**N[k]**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[l]**	**N[k]**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[l]**	**Mittelwertdifferenz[l] [95 %-KI]**	**p-Wert[l]**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P803 (30 Wochen)	465	-0,8 (0,2)	461	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,3; -1,6]	<0,001		
	P024 (104 Wochen)	253	-1,6 (0,3)	261	0,7 (0,3)	-2,3 [-3,0; -1,6]	<0,001		
	HARMONY 3 (104 Wochen)	300	-0,9 (0,2)	302	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,7; -1,4]	<0,001		
	HARMONY 3 (156 Wochen)	89	-2,1 (4,1)	102	1,2 (0,5)	-3,2 [-11,3; 4,9]	0,406		
Unerwünschte Ereignisse		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	P803 (30 Wochen)	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	0,84 [0,75; 0,95]	0,004		
	P024 (104 Wochen)	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	0,94 [0,88; 0,99]	0,024	0,94 [0,89; 0,98][e]	0,006
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	228 (75,5)	307	248 (80,8)	0,93 [0,86; 1,02]	0,128	0,95 [0,91; 1,00][f]	0,033
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	251 (83,1)	307	261 (85,0)	0,98 [0,91; 1,05]	0,541		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12]	0,530		
	P024 (104 Wochen)	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19]	0,530	0,89 [0,68; 1,16][e]	0,400
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	27 (8,9)	307	29 (9,4)	0,95 [0,57; 1,56]	0,871	0,88 [0,68; 1,14][f]	0,338
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42]	0,712		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	P803 (30 Wochen)	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05]	0,020		
	P024 (104 Wochen)	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35]	0,530	0,81 [0,53; 1,26][e]	0,358
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	12 (4,0)	307	14 (4,6)	0,87 [0,41; 1,85]	0,804	0,78 [0,51; 1,20][f]	0,263
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57]	0,533		
Pankreatitis[m]	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,371		
	P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	0 (0,0)	7,35 [0,46; 117,67]	0,212	7,35 [0,46; 117,67][e]	0,159
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	-	-	1,95 [0,20; 18,76][f]	0,563
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515		
Nierenfunktionsstörung[m]	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	0 (0,0)	-	-		
	P024 (104 Wochen)	518	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]	<0,999		
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515	0,80 [0,21; 2,95][e,f]	0,733
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515		

(Fortsetzung)

Tabelle 4-48: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Fortsetzung)

Endpunkt		**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Meta-Analysen: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		**N[n]**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[o]**	**N[n]**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[o]**	**Mittelwertdifferenz[o] [95 %-KI]**	**p-Wert[o]**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D (VAS)	P803 (30 Wochen)	488	2,1 (0,5)	493	2,5 (0,5)	-0,48 [-1,91; 0,95]	0,514		
	P024 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
	HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methode
e: Meta-Analyse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen)
f: Meta-Analyse der Studienergebnisse zum längst verfügbaren Zeitraum (P024: 104 Wochen; HARMONY 3: 164 Wochen)
g: Meta-Analyse der Studienergebnisse ohne Berücksichtigung des Suizids im Glipizid-Arm der Studie P024 (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen)
h: Erratum im Erstdossier
i: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
j: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
k: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (P024 und P803: all-patients-as-treated; Complete-Case-Analysen; HARMONY 3: intention-to-treat; Fehlende Daten wurden mittels LOCF Verfahren ergänzt (Woche 104); Observed-Case-Population (Woche 156)).
l: ANCOVA Modell adjustiert für Behandlung, vorherige antidiabetische Therapie (nur P024); Region (nur P803 und HARMONY 3), Gewicht zu Studienbeginn, vorangegangene Myokardinfarkte (nur HARMONY 3) und Alterskategorie (nur HARMONY 3).
m: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
n: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set; Fehlende Daten wurden mittels LOCF Verfahren ergänzt)
o: ANOCVA-Modell mit Kovariablen Behandlung und EQ-5D VAS-Ausgangswert.
ANCOVA: Analysis of Covariance; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesamtmortalität

Innerhalb von 104 Wochen traten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin signifikant weniger Todesfälle auf. In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Todesfall unter Glimepirid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde. In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb von 164 Wochen insgesamt 2 Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und 6 Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Gesamtmortalität bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Peto-OR = 0,25; 95 %-KI: [0,08; 0,74]; p = 0,012). Die weiteren durchgeführten Meta-Analysen für den Endpunkt Gesamtmortalität bestätigen die Robustheit dieses Ergebnisses.

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Innerhalb von 104 Wochen traten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin signifikant weniger Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse auf (Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 2 Ereignisse beobachtet wurden. 6 der 8 Schweren Kardiovaskulären Ereignisse können der kardialen Morbidität zugeordnet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern der Studien P024 und P803 (104 Wochen vs. 30 Wochen) wird von einer Meta-Analyse der Einzelstudienergebnisse abgesehen. Für die Studie HARMONY 3 werden keine Ergebnisse berichtet, da dieser Endpunkt nicht erhoben wurde.

Hypoglykämien

Die Einzelstudienergebnisse wie auch die Meta-Analysen zeigen für Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin (p < 0,001).

Die Ergebnisse der Studien P803 und P024 zeigen für Schwere Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin (P803: p = 0,013; P024: p = 0,001). In der Studie HARMONY 3 trat innerhalb von 164 Wochen insgesamt jeweils 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin und unter Glimepirid + Metformin auf. Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Peto-OR = 0,20; 95 %-KI: [0,08; 0,52]; p = 0,001). Die weiteren durchgeführten Meta-Analysen für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien bestätigen die Robustheit dieses Ergebnisses.

Die Ergebnisse der Studie P024 zeigen für Schwerwiegende Hypoglykämien sowohl zu Woche 52 wie auch zu Woche 104 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin (p = 0,033 bzw. p = 0,011). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 3 Ereignisse beobachtet wurden.

Veränderung des Körpergewichts

Nach 104 Wochen zeigte sich in der Zulassungsstudie P024 ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,3 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glipizid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-3,0; -1,6]; p < 0,001). In der Studie P803 zeigte sich nach 30 Wochen ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-2,3; -1,6]; p < 0,001). In der Studie HARMONY 3 zeigte sich nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-2,7; -1,4]; p < 0,001). Zu Woche 156 ist ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin sichtbar. Aufgrund der unterschiedlichen Analysemethoden in den Einzelstudien wird von einer Meta-Analyse der Ergebnisse abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigt sich in den beiden Studien P024 und P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (P024: RR = 0,94; 95 %-KI: [0,88; 0,99]; p = 0,024; P803: RR = 0,84; 95 %-KI: [0,75; 0,95]; p = 0,004). In der Studie HARMONY 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin. Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (RR = 0,94; 95 %-KI: [0,89; 0,98]; p = 0,006). Die weitere durchgeführte Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bestätigt die Robustheit dieses Ergebnisses.

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich in den Einzelstudien sowie in den Meta-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen zeigt sich in den Studien P024 und HARMONY 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin. In der Studie P803 brachen 1,9 % der Patienten unter Sitagliptin + Metformin und 0,4 % der Patienten unter Glimepirid + Metformin wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie ab (Peto-

OR = 3,86; 95 %-KI: [1,24; 12,05]; p = 0,020). In den Meta-Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich in den Einzelstudien sowie in den Meta-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P803 zeigt sich nach 30 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin auf der Visuellen Analogskala des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D).

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 4-49: 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 4-50: 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 4-51: 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 4-52: 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 4-53: 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 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung***

(einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-54: 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 4-55: 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 4-56: 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* 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

Fragestellung – weitere Untersuchungen

Ziel der weiteren Untersuchung ist die Beschreibung der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin in der Standardversorgung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Daher wird zusätzlich zu den im Abschnitt 4.3.1 dargestellten Daten in diesem Abschnitt die multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie TECOS dargestellt.

Die Studie TECOS untersuchte in einem Kollektiv von 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die kardiovaskuläre Sicherheit sowie das generelle Sicherheitsprofil von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie (77). Somit liegen die in den Tragenden Gründen des G-BA zu Sitagliptin bzw. Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil für Sitagliptin vor (3, 4).

Mit der Studie TECOS ist seit 2015 die kardiovaskuläre Langzeitsicherheit von Sitagliptin nachgewiesen. Im Gegensatz dazu besteht – wie bereits in der Ersteinreichung dargelegt – für die Sulfonylharnstoffe gegenteilige Evidenz (10):

Kardiovaskuläre Datenlage für Sulfonylharnstoff vs. Placebo:

- Über zehn Sulfonylharnstoffe zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in den letzten 56 Jahren zugelassen.
- Nur eine einzige kardiovaskuläre Endpunktstudie [University Group Diabetes Program [UGDP]) (78). Die Abbildung 25 zeigt die Zusammenfassung der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern (79). Das Flussdiagramm veranschaulicht die kardiovaskuläre Datenlage der Sulfonylharnstoffe.

Da diese Literaturrecherche nicht Grundlage für die Untersuchung der Dossierfragestellung ist, wurde keine Aktualisierung durchgeführt. Alle bibliografischen Literaturrecherchen zur Untersuchung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken, sind nicht älter als drei Monate. Der Bericht der systematischen Übersichtsarbeit lässt sich Modul 5 entnehmen.

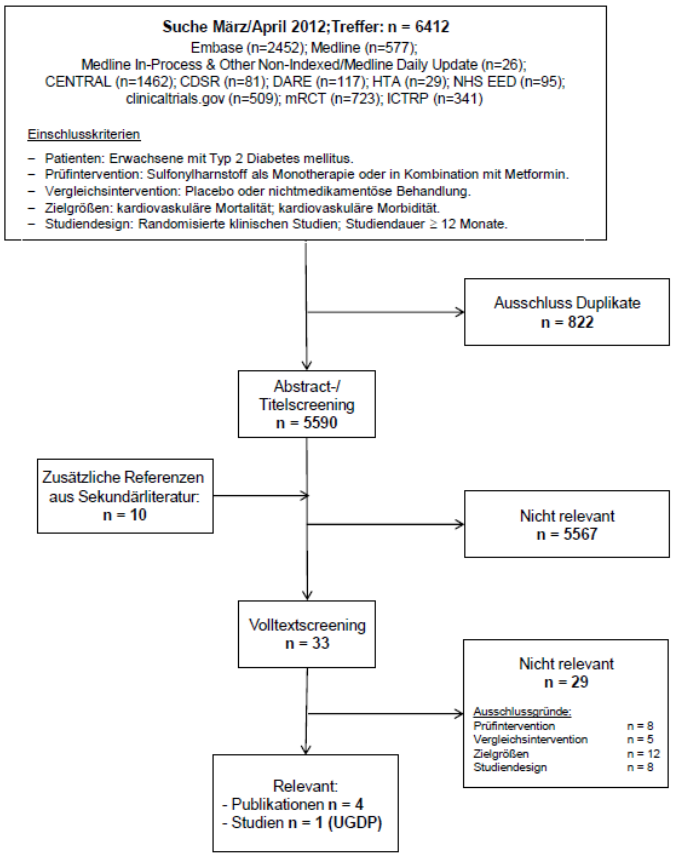


Abbildung 25: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonylharnstoff – Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregister

- In dieser einzigen kardiovaskulären Endpunktstudie findet sich ein Schaden für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo.

- Nur 409 UGDP-Patienten reichten aus, um eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo nachzuweisen (10 vs. 0 Ereignisse, Peto-Odds Ratio = 7,77; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [2,22; 27,21]; p = 0,001; Number Needed to Harm (NNH) = 21 über 5 - 8 Jahre).

- Das Schadenssignal aus der UGDP-Studie für Tolbutamid vs. Placebo wurde nie konfirmatorisch widerlegt.

- Für alle anderen Sulfonylharnstoffe einschließlich Glimepirid und Glibenclamid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien vs. Placebo; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden im Vergleich zu Placebo.

Kardiovaskuläre Datenlage für Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff alleine:

- Es findet sich eine Studie (UK Prospective Diabetes Study [UKPDS 34]) (80).

- In dieser Studie findet sich ein Schaden für Glibenclamid in Kombination mit Metformin vs. Glibenclamid alleine.

- Nur 517 Patienten reichten in der UKPDS 34-Studie aus, um für Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff alleine einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit (17,5 % vs. 11,5 %; Relatives Risiko = 1,60; p(log-rank) = 0,041; NNH = 17 über 6 – 7 Jahre) bzw. einen Anstieg der diabetesbezogenen Sterblichkeit (9,7 % vs. 5,2 %; Relatives Risiko = 1,96; p(log rank) = 0,039; NNH = 23 über 6 – 7 Jahre) nachzuweisen.

- Die Schadenssignale aus der UKPDS 34-Studie für Glibenclamid in Kombination mit Metformin vs. Glibenclamid alleine wurden nie konfirmatorisch widerlegt.

- Für alle anderen Sulfonylharnstoff-Metformin-Kombinationen, einschließlich Glimepirid + Metformin, fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien vs. Metformin alleine bzw. Sulfonylharnstoff alleine; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden der Kombination Sulfonylharnstoff + Metformin.

- In der Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft wird dieser Themenkomplex wie folgt zusammengefasst (81):

  „Aufgrund der kritischen Analyse der UKPDS (siehe Langfassung der Nationalen VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes) ist die Evidenz bezüglich positiver Effekte auf harte klinische Endpunkte nicht in jedem Fall überzeugend dargestellt. Besonders die vielen retrospektiven Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin könnten darauf hinweisen, dass unter Sulfonylharnstoff eventuell eine Steigerung der kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität existieren könnte. Ebenso ist das Nebenwirkungsprofil der Sulfonylharnstoffe mit einer Gewichtszunahme und Gefahr für schwere und prolongierte, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen, meist nicht günstig.“

Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformation in den Vereinigten Staaten zu Beginn des Abschnittes „Warnings“ einen fettgedruckten Warnhinweis der U.S. Food and Drug Administration (Auszug für Glimepirid (73) mit Unterstreichung durch MSD):

Special Warning on Increased Risk of Cardiovascular Mortality

“The administration of oral hypoglycemic drugs has been reported to be associated with increased cardiovascular mortality as compared to treatment with diet alone or diet plus insulin. This warning is based on the study conducted by the University Group Diabetes Program (UGDP), a long-term, prospective clinical trial designed to evaluate the effectiveness of glucose-lowering drugs in preventing or delaying vascular complications in patients with non-insulin-dependent diabetes. The study involved 823 patients who were randomly assigned to one of four treatment groups (Diabetes, 19 supp. 2: 747-830, 1970). UGDP reported that patients treated for 5 to 8 years with diet plus a fixed dose of tolbutamide (1.5 grams per day) had a rate of cardiovascular mortality approximately 2-1/2 times that of patients treated with diet alone. A significant increase in total mortality was not observed, but the use of tolbutamide was discontinued based on the increase in cardiovascular mortality, thus limiting the opportunity for the study to show an increase in overall mortality. Despite controversy regarding the interpretation of these results, the findings of the UGDP study provide an adequate basis for this warning. The patient should be informed of the potential risks and advantages of AMARYL (glimepiride tablets) and of alternative modes of therapy. Although only one drug in the sulfonylurea class (tolbutamide) was included in this study, it is prudent from a safety standpoint to consider that this warning may also apply to other oral hypoglycemic drugs in this class, in view of their close similarities in mode of action and chemical structure.”

Methodik – weitere Untersuchungen

Analysepopulationen – weitere Untersuchungen

Die Analysen der kardiovaskulären Endpunkte sowie der Endpunkte Mortalität, Major Adverse Cardiac Events (MACE) Plus, MACE, Therapieintensivierung, Schwere Hypoglykämien, Hospitalisierung, Veränderung des Körpergewichts und der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse basieren auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (Intention to Treat [ITT-Population]). Die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse basiert auf den Daten der All Patients as Treated (APaT)-Population.

Auswertungsmethoden – weitere Untersuchungen

Dieser Dossierabschnitt enthält ausschließlich Ergebnisse, die im Clinical Study Report (CSR) dargestellt sind. Es wurden keine zusätzlichen Berechnungen durchgeführt.

Für binäre Endpunkte (Gesamtmortalität, MACE Plus, MACE, kardiovaskuläre Endpunkte, Therapieintensivierung, Schwere Hypoglykämien, Hospitalisierung, akute Pankreatitis, Pankreaskarzinom) wird das Hazard Ratio (HR) basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region, berechnet. Für Unerwünschte Ereignisse wird die Risikodifferenz berechnet.

Für kontinuierliche Endpunkte (Veränderung des Körpergewichts) werden die Mittelwertdifferenz und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall mittels eines gemischten Modells für Messwertwiederholungen basierend auf der Restricted Maximum Likelihood Estimation (REML) Methode berechnet.

Kriterien für den Einschluss von Studien – weitere Untersuchungen

Studien, die die kardiovaskuläre Langzeitsicherheit von Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersuchen.

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*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Aus der Studienliste, wie in Abschnitt 4.3.1.1.1 dargestellt, wurde die Studie TECOS als geeignete Studie für die Fragestellung identifiziert.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Nicht erforderlich, da die Evidenz ergänzend dargestellt und nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Nicht erforderlich, da die Evidenz ergänzend dargestellt und nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Tabelle 4-57: Studienpool – weitere Untersuchungen

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])
TECOS	nein	ja	nein	ja (82)	ja (83-86)	ja (77, 87-89)

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

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 4-58: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
TECOS	Phase III, RCT, multinational, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten (≥ 50 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus - die bereits auf einer stabilen Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff, Glitazone, Insulin [mit oder ohne Metformin]) sind - mit einem HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 8,0 % - mit einer kardiovaskulären Vorerkrankung	eGFR ≥ 50 ml: Sitagliptin 100 mg QD (N = 6.575) Placebo 100 mg QD (N = 6.602) eGFR 30 - 50 ml: Sitagliptin 50 mg QD (N = 691) Placebo 50 mg QD (N = 671)	Ergebnisgesteuerte Studie: Studienende nach 1.300 Ereignissen, die dem primären Endpunkt zuzuordnen sind Studiendauer: ca. 3 Jahre	674 Studienzentren in 38 Ländern: Argentinien (23) Australien (24) Belgien (8) Brasilien (15) Bulgarien (16) Chile (12) China (9) Deutschland (30) Estland (9) Finnland (6) Frankreich (7) Hong Kong (10) Indien (22) Israel (17) Italien (15) Kanada (26) Kolumbien (12) Korea (15) Lettland (11) Litauen (12) Malaysia (11) Neuseeland (9) Niederlande (17) Norwegen (6) Polen (24)	Primärer Endpunkt: MACE Plus[a] Weitere patientenrelevante Endpunkte: - MACE[b] - Mortalität - kardiovaskuläre Ereignisse[c] - Therapieintensi-vierung - Schwere Hypoglykämien - Unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[d] - Hospitalisierung - Veränderung des Körpergewichts

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Rumänien (14) Russland (26) Schweden (9) Singapur (3) Slowakei (7) Spanien (13) Südafrika (21) Taiwan (13) Tschiche Republik (25) Türkei (10) Ungarn (12) UK (37) USA (118) Zeitraum: 12/2008 –03/2015	

a: Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina mit Hospitalisierung.

b: Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt.

c: Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich), Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, Revaskularisierung

d: Akute Pankreatitis, Pankreaskarzinom, Nierenfunktionsstörung

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Hämoglobin A1c.; MACE: Major Adverse Cardiac Events; N: Anzahl der randomisierten Patienten; QD: Quaque Die (einmal täglich); RCT: Randomized Controlled Trial; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	**Interventionsarm**	**Kontrollarm**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
TECOS	eGFR ≥ 50 ml: Sitagliptin 100 mg QD eGFR 30 – 50 ml: Sitagliptin 50 mg QD	eGFR ≥ 50 ml: Placebo 100 mg QD eGFR 30 – 50 ml: Placebo 50 mg QD	Vorbehandlung: - Metformin, Pioglitazon oder Sulfonylharnstoff in Monotherapie oder in Zweifachkombination auf stabiler Dosis über mindestens drei Monate oder - Insulin in Monotherapie oder in Kombination mit Metformin auf stabiler Dosis (+/- 20 % der regulären Tagesdosis) über mindestens drei Monate Vorerkrankungen: Vorbestehende Gefäßerkrankung: - koronare Herzkrankheit (KHK) - ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung - periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KHK: koronare Herzkrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; QD: Quaque Die (einmal täglich); TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin			

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	TECOS	
	Sitagliptin N = 7.332[a]	**Placebo N = 7.339[a]**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	5.198 (70,9)	5.176 (70,5)
Weiblich	2.134 (29,1)	2.163 (29,5)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	65,4 (7,9)	65,5 (8,0)
Median (Spannweite)	65,0 (60-71)	65,0 (60-71)
Körpergewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	84,9 (18,9)	85,1 (19,1)
BMI (kg/m^2)		
Mittelwert (SD)	30,2 (5,6)	30,2 (5,7)
Diabetesdauer (Jahre)		
Mittelwert (SD)	11,6 (8,1)	11,6 (8,1)
HbA1c-Ausgangswert (%)		
Mittelwert (SD)	7,2 (0,5)	7,2 (0,5)
HbA1c-Ausgangswert (%), n (%)		
< 7,0	2.452/7.330 (33,5)	2.530/7.336 (34,5)
≥ 7 % – < 7,5 %	2.266/7.330 (30,9)	2.241/7.336 (30,5)
≥ 7,5 %	2.612/7.330 (35,6)	2.565/7.336 (35,0)
Ethnische Gruppe, n (%)		
Weiß	4.955 (67,6)	5.002 (68,2)
Nicht Weiß	2.377 (32,4)	2.337 (31,8)
Therapieabbrecher, n (%)		
Ja	1.829 (24,9)	1.956 (26,7)
Kardiovaskuläre Vorerkrankung, n (%)		
Bereits bestehende Gefäßerkrankungen	7.287 (99,3)	7.306 (99,6)
koronare Herzkrankheit	5.397 (73,6)	5.466 (74,5)
zerebrovaskuläre Erkrankung	1.806 (24,6)	1.782 (24,3)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	1.217 (16,6)	1.216 (16,6)
Myokardinfarkt	3.133 (42,7)	3.122 (42,5)
Herzinsuffizienz	1.303 (17,8)	1.340 (18,3)
Behandlung zu Studienbeginn, n (%)		
Metformin	2.166 (29,5)	2.268 (30,9)
Sulfonylharnstoff	67 (0,9)	54 (0,7)

Charakteristikum	TECOS	
	Sitagliptin N = 7.332[a]	**Placebo N = 7.339[a]**
Metformin + Sulfonylharnstoff	2.588 (35,3)	2.560 (34,9)
Insulin +/- Metformin	1.665 (22,7)	1.622 (22,1)
Andere Kombination	846 (11,5)	835 (17,5)

a: ITT-Population.

BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; ITT: Intention to Treat; KHK: koronare Herzkrankheit; n: Anzahl der Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; SD: Standardabweichung; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

In der Studie TECOS wurden 14.735 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme bestehend aus Sitagliptin oder Placebo als Hinzugabe zu einer bestehenden Behandlung mit Metformin, Sulfonylharnstoff, Glitazon oder Insulin randomisiert. Von den 14.671 Patienten in der ITT-Population erhielten 7.332 Patienten Sitagliptin 100 mg einmal täglich (Quaque Die [QD]), bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion, und 7.339 Patienten Placebo 100 mg QD, bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion, jeweils zusätzlich zur Standardversorgung.

Die Einschlusskriterien in die Studie TECOS waren eine bestätigte Typ-2-Diabetes mellitus Diagnose mit einem dokumentierten Hämoglobin A1c (HbA1c)-Wert zwischen 6,5 % und 8,0 % in den drei Monaten vor Studienbeginn, ein Mindestalter von 50 Jahren sowie eine vaskuläre Vorerkrankung (koronare Herzkrankheit [KHK], ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit [pAVK]). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns mussten die Patienten eine Behandlung mit Metformin, Pioglitazon oder Sulfonylharnstoff als Mono- oder Zweifachtherapie, oder Insulin als Mono- oder Zweifachtherapie mit Metformin erhalten. Die Verordnung dieser antidiabetischen Therapien musste der üblichen ärztlichen Praxis sowie der lokalen Leitlinien entsprechen. Eine Fortführung der bei Studienbeginn erhaltenen Therapie mit bedarfsweiser Anpassung der antidiabetischen Behandlung während der Studie war vorgesehen.

Diese Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin war nicht auf die Beurteilung des kardiovaskulären Nutzens einer HbA1c-Senkung ausgelegt. Der HbA1c-Wert sollte in beiden Behandlungen vergleichbar sein (Glycemic Equipoise). Zu diesem Zweck konnten die blutzuckersenkenden Therapien gemäß den lokalen Therapieleitlinien angepasst werden. Dadurch wurde die kardiovaskuläre Sicherheit unabhängig vom HbA1c-Wert evaluiert. Wie die Abbildung 26 und Tabelle 4-61 zeigen, wurde die Glycemic Equipoise erreicht.

Die Patienten erhielten durch ihren Arzt in der Studie eine blutzuckersenkende Therapie auf der Grundlage der üblichen ärztlichen Praxis sowie der lokalen Leitlinien. Dies schloss die Fortführung der bei Baseline durchgeführten Therapie mit bedarfsweiser Anpassung während der Studie ein. Die Zugabe entweder von Placebo oder von Sitagliptin zusätzlich zur bestehenden Behandlung mit Metformin, Sulfonylharnstoff, Glitazon oder Insulin entspricht zweier unterschiedlichen Standardversorgungsregimen für Patienten mit Typ-2-Diabetes

mellitus. Die Studie TECOS ermöglicht somit eine Aussage zur kardiovaskulären Sicherheit einer Standardversorgung mit Sitagliptin vs. einer Standardversorgung ohne Sitagliptin.

Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses des kombinierten Endpunkts MACE Plus untersucht. Der kombinierte Endpunkt MACE Plus umfasst das Auftreten eines kardiovaskulären Todes, eines nicht-tödlichen Schlaganfalls, eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts sowie Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris.

Das Nicht-Unterlegenheitsdesign der Studie TECOS entspricht den Anforderungen der nordamerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden (7, 90) für den Nachweis, dass die Therapie mit einem neu zugelassenen Antidiabetikum zu keiner klinisch signifikanten Zunahme kardiovaskuläre Ereignisse führt. Die Nichtunterlegenheitsschwelle war ein Hazard Ratio von 1,30 in der Per-Protokoll Analyse des kombinierten Endpunkts MACE Plus. Das Studienziel wurde erreicht, da die obere Grenze des 95 %-KI des Hazard Ratios der Per-Protokoll-Analyse bei 1,11 lag.

Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der Studie TECOS insbesondere auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko übertragbar.

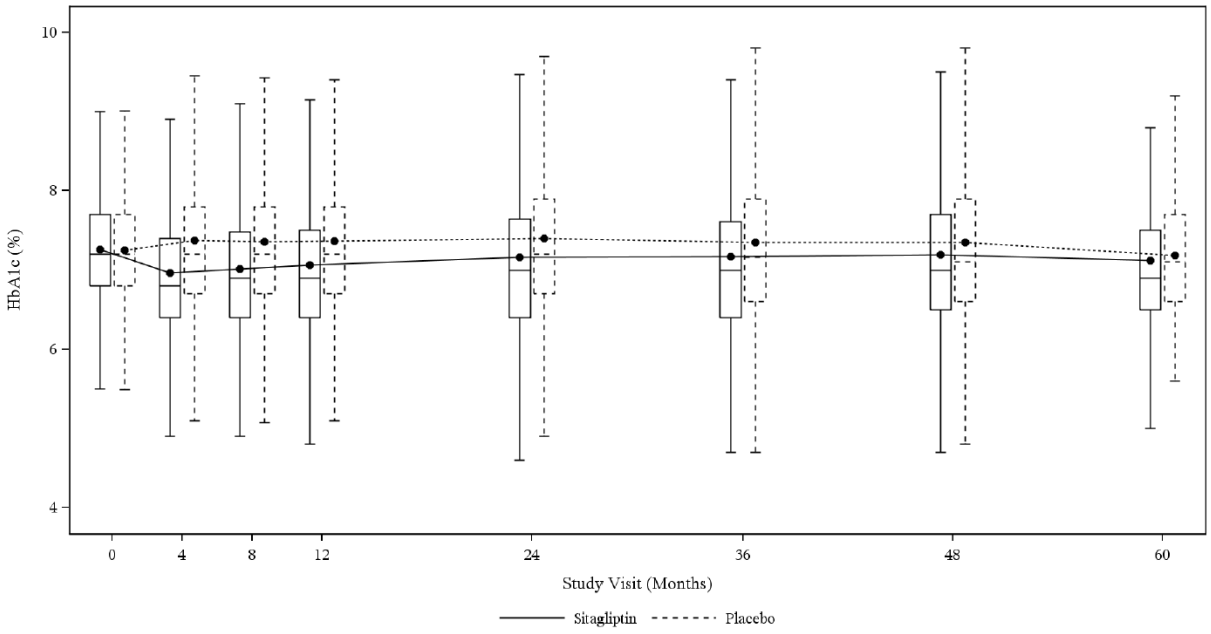


Abbildung 26: Zeitlicher HbA1c-Verlauf für Studie TECOS (ITT-Population)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS							**Sitagliptin vs. Placebo**	
HbA1c	**N[a]**	**N[b]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**N[c]**	**Mittelwert zu Monat 48 (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Sitagliptin	7.332	7.325	7,3 (0,6)	1.432	7,2 (1,1)	0,0 (1,1)	-0,10 [-0,15; -0,06]	< 0,001
Placebo	7.339	7.331	7,3 (0,6)	1.383	7,3 (1,2)	0,1 (1,2)		

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
b: Anzahl der Patienten mit Wert zu Studienbeginn
c: Anzahl der Patienten mit Wert zu Studienbeginn und Monat 48
HbA1c: Hämoglobin A1c, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

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 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
			Patient	**Behandelnde Personen**			
TECOS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studie basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung.

In der Studie TECOS wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. In der Studie waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**[a]	**MACE Plus**[b]	**MACE**[c]	**Kardiovaskuläre Endpunkte**	**Therapieintensivierung**	**Schwere Hypoglykämien**	**Unerwünschte Ereignisse**	**Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse**	**Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**	**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**	**Hospitalisierung**	**Veränderung des Körpergewichts**
TECOS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, nicht-kardiovaskulärer Tod

b: Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris.

c: Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt.

MACE: Major Adverse Cardiac Events; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

Es werden lediglich im CSR vorliegende relevante Daten berichtet und keine zusätzlichen Berechnungen durchgeführt.

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – 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 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Betrachtet werden alle Todesfälle, die vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 28 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) unabhängig von der Todesursache auftraten (Gesamtmortalität). Ergänzend werden folgende Endpunktkomponenten dargestellt: • Todesfälle aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen[a] (Kardiovaskuläre Mortalität) • Todesfälle aufgrund von nicht-kardiovaskulären Ereignissen (Nicht-kardiovaskuläre Mortalität). Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als • Anzahl und Anteil der verstorbenen Patienten (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, nicht-kardiovaskuläre Mortalität) • Zeit bis zum Versterben (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, nicht-kardiovaskuläre Mortalität).
a: Kardiovaskuläre Mortalität berücksichtigt auch Todesfälle mit unbekannter Todesursache. TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin	

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.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TECOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunkts Mortalität 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Gesamtmortalität	7.332	547 (7,5)	7.339	537 (7,3)	1,01 [0,90; 1,14]	0,875
Kardiovaskuläre Mortalität[d]	7.332	380 (5,2)	7.339	366 (5,0)		
Nicht-kardiovaskuläre Mortalität	7.332	167 (2,3)	7.339	171 (2,3)		

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region
c: Wald-Statistik
d: Kardiovaskuläre Mortalität berücksichtigt auch Todesfälle mit unbekannter Todesursache
KI: Konfidenzintervall; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Die Gesamtmortalität ist in beiden Gruppen vergleichbar (7,5 % vs. 7,3 %; HR = 1,01; 95 %-KI: [0,90; 1,14]; p = 0,875). Auch die Ergebnisse der Endpunktkomponenten kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Mortalität weisen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-66). Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der Studie TECOS insbesondere auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko übertragbar.

4.3.2.3.3.1.2 MACE Plus – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts MACE Plus – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
TECOS	Der kombinierte Endpunkt MACE Plus (Major Adverse Cardiac Events Plus) berücksichtigt die folgenden Ereignisse: • Kardiovaskuläre Mortalität • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Nicht-tödlicher Schlaganfall • Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris. Die in der Studie aufgetretenen Ereignisse wurden vom CECC (Clinical Events Classification Committee) adjudiziert. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als • Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen mindestens eins der genannten Ereignisse auftrat • Zeit bis zum ersten Auftreten mindestens eines der genannten Ereignisse.

CECC: Clinical Events Classification Committee; MACE: Major Adverse Cardiac Events; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

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.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MACE Plus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TECOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunkts MACE Plus 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt MACE Plus – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c] (p-Wert[d])**
MACE Plus[e]	7.332	839 (11,4)	7.339	851 (11,6)	0,98 [0,89; 1,08]	< 0,001 (0,645)
Kardiovaskuläre Mortalität	7.332	311 (4,2)	7.339	291 (4,0)		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	7.332	275 (3,8)	7.339	286 (3,9)		
Nicht-tödlicher Schlaganfall	7.332	145 (2,0)	7.339	157 (2,1)		
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris	7.332	108 (1,5)	7.339	117 (1,6)		

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat

b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region

c: p-Wert für Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin vs. Placebo mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze der oberen 95 %-Konfidenz-intervallgrenze von 1,30

d: p-Wert für Überlegenheit, wenn Annahme der Nicht-Unterlegenheit erfüllt wurde; Wald-Statistik

e: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE Plus bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt,

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c] (p-Wert[d])
nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris						
KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Events; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Die Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin vs. Placebo als Zugabe zu einer antidiabetischen Behandlung im kombinierten Endpunkt MACE Plus, bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris, wird bei der Annahme einer oberen 95 %-Konfidenzintervallgrenze des Effektschätzers von 1,30 bestätigt (HR = 0,98; 95 %-KI: [0,89; 1,08]; p < 0,001). Die einzelnen Endpunkte des primären kombinierten Endpunkts weisen dabei konsistente Ergebnisse auf. Basierend auf den heute vorliegenden Daten kann eine statistische Überlegenheit in diesem Endpunkt von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie nicht bestätigt werden (p = 0,645) (Tabelle 4-69). Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der Studie TECOS insbesondere auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko übertragbar.

4.3.2.3.3.1.3 MACE – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts MACE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Der kombinierte Endpunkt MACE (Major Adverse Cardiac Events) berücksichtigt die folgenden Ereignisse: • Kardiovaskuläre Mortalität • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Nicht-tödlicher Schlaganfall. Die in der Studie aufgetretenen Ereignisse wurden vom CECC (Clinical Events Classification Committee) adjudiziert. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als • Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen mindestens eins der genannten Ereignisse auftrat • Zeit bis zum ersten Auftreten mindestens eines der genannten Ereignisse.
CECC: Clinical Events Classification Committee; MACE: Major Adverse Cardiac Events; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin	

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.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MACE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TECOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunkts 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt MACE – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c] (p-Wert[d])**
MACEe	7.332	745 (10,2)	7.339	746 (10,2)	0,99 [0,89; 1,10]	< 0,001 (0,844)
Kardiovaskuläre Mortalität	7.332	313 (4,3)	7.339	293 (4,0)		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	7.332	285 (3,9)	7.339	294 (4,0)		
Nicht-tödlicher Schlaganfall	7.332	147 (2,0)	7.339	159 (2,2)		

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat

b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region

c: p-Wert für Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin vs. Placebo mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze der oberen 95 %-Konfidenz-intervallgrenze von 1,30

d: p-Wert für Überlegenheit, wenn Annahme der Nicht-Unterlegenheit erfüllt wurde; Wald-Statistik

e: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall

KI: Konfidenzintervall; MACE Plus: Major Adverse Cardiac Events Plus; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Die Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin vs. Placebo als Zugabe zu einer antidiabetischen Behandlung im kombinierten Endpunkt MACE, bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall, wird bei der Annahme

einer oberen 95 %-Konfidenzintervallgrenze des Effektschätzers von 1,30 bestätigt (HR = 0,99; 95 %-KI: [0,89; 1,10]; p < 0,001). Die einzelnen Endpunkte des sekundären kombinierten Endpunkts weisen dabei konsistente Ergebnisse auf. Die Testung auf Überlegenheit von Sitagliptin zusätzlich zur Standardtherapie fällt nicht signifikant aus (p = 0,844) (Tabelle 4-72). Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der Studie TECOS insbesondere auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4 Kardiovaskuläre Endpunkte – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-73: Operationalisierung der kardiovaskulären Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Es werden die folgenden kardiovaskuläre Endpunkte betrachtet: • Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) • Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) • Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris • Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz • Revaskularisierung. Die in der Studie aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse wurden, mit Ausnahme der Revaskularisierung, vom CECC (Clinical Events Classification Committee) adjudiziert. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als • Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen ein kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich), Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, Revaskularisierung) auftrat. • Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignis (Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich), Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, Revaskularisierung).
CECC: Clinical Events Classification Committee; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin	

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.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TECOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz und Revaskularisierung 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die kardiovaskulären Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]
Myokardinfarkt[d]	7.332	300 (4,1)	7.339	316 (4,3)	0,95 [0,81; 1,11]	0,487
Schlaganfall[d]	7.332	178 (2,4)	7.339	183 (2,5)	0,97 [0,79; 1,19]	0,760
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris	7.332	116 (1,6)	7.339	129 (1,8)	0,90 [0,70; 1,16]	0,419
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	7.332	228 (3,1)	7.339	229 (3,1)	1,00 [0,83; 1,20]	0,983
Revaskularisierung	7.332	617 (8,4)	7.339	658 (9,0)	0,94 [0,84; 1,04]	0,232

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region
c: Wald-Statistik
d: Tödlich und nicht-tödlich
KI: Konfidenzintervall; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Kardiovaskuläre Ereignisse umfassen einen tödlich und nicht-tödlich verlaufenden Myokardinfarkt, einen tödlich und nicht-tödlich verlaufenden Schlaganfall, eine Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris, eine Hospitalisierung aufgrund

einer Herzinsuffizienz sowie eine Revaskularisierung. In keinem der Endpunkte liegt ein Unterschied zwischen den Behandlungsregimen vor (Tabelle 4-75).

Die kürzlich publizierte Sekundäranalyse zur herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung bestätigt die Sicherheit von Sitagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulären Risiko. In den präspezifizierten Endpunktdefinitionen zur herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung liegt kein Unterschied zwischen den Behandlungsregimen vor (89):

- Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz oder eines kardiovaskulären Todes (HR = 1,02 (adjustiert); 95 %-KI: [0,90; 1,15]; p = 0,74)
- Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz oder eines Todes jeglicher Ursache (HR = 1,00; 95 %-KI: [0,90; 1,11]; p = 0,93)
- Gesamtrate Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz inkl. rekurrente Fälle (HR = 1,00; 95 %-KI: [0,80; 1,25]; p > 0,99)
- Subgruppenanalysen zu 21 Merkmalen (siehe auch Tabelle 4-94)

Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der Studie TECOS insbesondere auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko übertragbar.

4.3.2.3.3.1.5 Therapieintensivierung – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Therapieintensivierung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Eine Therapieintensivierung umfasst folgende Szenarien: • Beginn einer dauerhaften Insulintherapie (mindestens 3 Monate andauernde, kontinuierliche Insulintherapie) bei Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin erhielten. • Beginn einer weiteren antidiabetischen Therapie (zusätzlich zur bestehenden Therapie, entweder mit einem weiteren OAD oder einer Insulintherapie bei Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin erhielten). Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als • Zeit bis zum Beginn der Therapieintensivierung.
OAD: Orales Antidiabetikum; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin	

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.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapieintensivierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TECOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunkts Therapieintensivierung 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieintensivierung – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Beginn einer dauerhaften Insulintherapie[e]	5.608[b]	542 (9,7)	5.655[b]	744 (13,2)	0,70 [0,63; 0,79]	< 0,001
Beginn einer weitere antidiabetischen Therapie[f]	7.332	1.591 (21,7)	7.339	2.046 (27,9)	0,72 [0,68; 0,77]	< 0,001

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
b: Anzahl an Patienten ohne Vorbehandlung Insulin
c: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region
d: Wald-Statistik
e: Mindestens 3 Monate andauernde, kontinuierliche Insulintherapie bei Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin erhielten
f: Entweder mit einem weiteren OAD oder einer Insulintherapie bei Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin erhielten
KI: Konfidenzintervall; OAD: Orales Antidiabetikum; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Patienten ohne vorherige Insulintherapie zeigen unter Sitagliptin mit 9,7 % vs. 13,2 % bei Placebo-Behandelten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit im Laufe ihrer Behandlung zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie eine Insulintherapie zu erhalten (HR = 0,70; 95 %-KI: [0,63; 0,79]; p < 0,001). Das Ergebnis wird auch hinsichtlich einer weiteren antidiabetischen Therapie bestehend aus OADs oder Insulin bestätigt (HR = 0,72;

95 %-KI: [0,68; 0,77]; p < 0,001) (Tabelle 4-78). Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der Studie TECOS insbesondere auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko übertragbar.

4.3.2.3.3.1.6 Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Eine Schwere Hypoglykämie wird angenommen, wenn sich der Patient aufgrund der Symptome nicht selbst behandeln kann und Fremdhilfe benötigt. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als • Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einer Schweren Hypoglykämie • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Schweren Hypoglykämie.
TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin	

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.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TECOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunkts Schwere 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Schwere Hypoglykämie	7.332	160 (2,2)	7.339	143 (1,9)	1,12 [0,89; 1,40]	0,334

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region
c: Wald-Statistik
KI: Konfidenzintervall; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Schwere Hypoglykämien sind definiert als Hypoglykämie, wenn sich der Patient aufgrund der Symptome nicht selbst behandeln kann und Fremdhilfe benötigt. Der Unterschied zwischen den Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Sitagliptin behandelt wurden im Vergleich zu jenen mit Standardtherapie und Placebo war bezüglich des Auftreten schwerer Hypoglykämien nicht signifikant (Tabelle 4-81). Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der Studie TECOS insbesondere auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko übertragbar.

4.3.2.3.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde vom Patienten berichtet. Es wurden alle therapiebedingten unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA System kodiert. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden betrachtet: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse o Akute Pankreatitis Es wurden alle Ereignisse, die im Laufe der Studie auftraten, berichtet. Die in der Studie aufgetretenen Ereignisse für Pankreatitis wurden vom CECC (Clinical Events Classification Committee) adjudiziert. o Pankreaskarzinom Es wurden alle Ereignisse, die im Laufe der Studie neu auftraten oder wiederkehrten, berichtet. Die in der Studie aufgetretenen Pankreaskarzinome wurden vom CECC (Clinical Events Classification Committee) adjudiziert. o Nierenfunktionsstörung Es wurden alle Ereignisse, die im Laufe der Studie auftraten, berichtet. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als • Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. • Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Pankreatitis / Pankreaskarzinoms.
CECC: Clinical Events Classification Committee, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin	

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.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TECOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunkts 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Risikodifferenz[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse	7.266	1.015 (14,0)	7.274	995 (13,7)	0,29 [-0,83; 1,41]	0,606
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	7.266	928 (12,8)	7.274	909 (12,5)	0,28 [-0,81; 1,36]	0,609
Therapieabbruch wegen Unerwünschten Ereignissen	7.266	176 (2,4)	7.274	173 (2,4)	0,04 [-0,46; 0,54]	0,850

a: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated (APaT)
b: Miettinen & Nurminen Methode
c: Fisher's Exact
KI: Konfidenzintervall; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Für die Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse ist kein größerer Schaden durch Sitagliptin vs. Placebo anzunehmen. Auch bei Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen sowie

Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungen (Tabelle 4-84).

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]
Akute Pankreatitis	7.332	23 (0,3)	7.339	12 (0,2)	1,93 [0,96; 3,88]	0,065
Pankreaskarzinom	7.332	9 (0,1)	7.339	14 (0,2)	0,66 [0,28; 1,51]	0,322
Nierenfunktionsstörung	7.332	39 (0,5)	7.339	47 (0,6)	-	-

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region
c: Wald-Statistik
KI: Konfidenzintervall; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Akute Pankreatitis traten nur gelegentlich, unter Sitagliptin jedoch numerisch häufiger auf. Pankreaskarzinome traten unter Placebo numerisch häufiger auf. Gruppenunterschiede waren jeweils statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-85).

Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der Studie TECOS insbesondere auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko übertragbar.

4.3.2.3.3.1.8 Hospitalisierung – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Es wurden alle Hospitalisierungen, die während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis auftraten, unabhängig vom Hospitalisierungsgrund berichtet. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als • Zeit bis zur ersten Hospitalisierung.
TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin	

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.

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TECOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunkts Hospitalisierungen 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Hospitalisierung – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**	
	N[a]	**Anzahl Ereignisse**	**N[a]**	**Anzahl Ereignisse**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesamtrate Hospitalisierungen	7.332	4.877	7.339	5.235	0,93 [0,87; 0,99]	0,031
a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat b: Anderson Gill Methode basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model KI: Konfidenzintervall; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Bei einer Gesamtzahl von 4.877 Hospitalisierungen unter Sitagliptin-Patienten vs. 5.235 Hospitalisierungen unter Placebo-Patienten unterscheidet sich das Risiko einer Hospitalisierung signifikant zugunsten von Sitagliptin zusätzlich zur Standardtherapie. Unter Sitagliptin traten Hospitalisierungen signifikant seltener auf als unter Placebo (HR = 0,93; 95 %-KI: [0,87; 0,99]; p = 0,031) (Tabelle 4-88). Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der Studie TECOS insbesondere auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko übertragbar.

4.3.2.3.3.1.9 Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als • Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm.

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.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TECOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunkts 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen

Studie TECOS							Sitagliptin vs. Placebo	
Körper-gewicht	N[a]	N[b]	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	N[c]	Mittelwert zu Monat 48 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Sitagliptin	7.332	7.296	84,9 (18,9)	1.430	83,0 (17,7)	-1,1 (5,6)	0,01 [-0,14; 0,16]	0,942
Placebo	7.339	7.303	85,1 (19,1)	1.380	83,0 (18,1)	-1,1 (6,0)		

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
b: Anzahl der Patienten mit Wert zu Studienbeginn
c: Anzahl der Patienten mit Wert zu Studienbeginn und Monat 48
d: Restricted Maximum Likelihood Estimation (REML)
KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung

Der Unterschied zwischen Sitagliptin und Placebo in der Veränderung des Körpergewichts nach Studienbeginn bis Monat 48 wurde mit einem gemischten Modell für Messwertwiederholungen basierend auf der REML Methode analysiert. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin und Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie in der Veränderung des Körpergewichts nach Studienbeginn vor (Tabelle 4-91). Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der Studie TECOS insbesondere auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko übertragbar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Im Folgenden werden die in der Studie a-priori definierten Subgruppenanalysen dargestellt (Tabelle 4-92). Diese beschränken sich auf den Endpunkt MACE Plus und den kardiovaskulären Endpunkt Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz.

Tabelle 4-92: Übersicht Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Subgruppe	Endpunkt	
	MACE Plus	Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
Alter bei Randomisierung (≤ Median vs. > Median; < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre; < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	X	X[a]
Geschlecht (Männlich, Weiblich)	X	
Ethnie (Weiß, Schwarz, Asiatisch, Andere)	X	
Geografische Region (Asiatisch-pazifisch und andere, Lateinamerika, Nordamerika, Osteuropa, Westeuropa)	X	X
Dauer der Diabeteserkrankung (≤ Median vs. > Median; < 5 Jahre	X	

Subgruppe	Endpunkt	
	MACE Plus	**Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz**
vs. 5 – 15 Jahre vs. ≥ 15 Jahre)		
HbA1c-Ausgangswert (≤ Median vs. > Median)	X	X
Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (allein oder in Kombination) zu Studienbeginn (Ja, Nein)	X	
Behandlung mit Metformin (allein oder in Kombination) zu Studienbeginn (Ja, Nein)	X	
Behandlung mit Thiazolidindionen (allein oder in Kombination) zur Baseline (Ja, Nein)	X	X
Behandlung mit Insulin (allein oder in Kombination) zu Studienbeginn (Ja, Nein)	X	X
BMI (≤ Median vs. > Median; < 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²)	X	
eGFR zu Studienbeginn (< 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	X	X
Systolischer Blutdruck (< 140 mm Hg vs. 140 – 160 mm Hg vs. ≥ 160 mm Hg)	X	X
Diastolischer Blutdruck (< 90 mm Hg vs. 90 – 100 mm Hg vs. ≥ 100 mm Hg)	X	
Raucherstatus (Raucher, Ex-Raucher, Nichtraucher)	X	
Einnahme von Statinen bei Randomisierung (Ja, Nein)	X	
Einnahme von ACE-Hemmern/ARB bei Randomisierung (Ja, Nein)	X	X[b]
Einnahme von Diuretika bei Randomisierung (Ja, Nein)	X	X[c]
Einnahme von Calcium-Kanal-Blockern bei Randomisierung (Ja, Nein)	X	
Einnahme von Beta-Blockern bei Randomisierung (Ja, Nein)	X	X
Einnahme von Aspirin bei Randomisierung (Ja, Nein)	X	
Frühere Hypertonie (Ja, Nein)	X	
Frühere Herzinsuffizienz (Ja, Nein)	X	X
Früherer Myokardinfarkt (Ja, Nein)		X
Frühere Erkrankung der Koronararterien (Ja, Nein)		X
NYHA-Klasse (I vs. > I)		X

a: Es wird nur die Subgruppenanalyse ≤ Median vs. > Median dargestellt.

b: Es werden separate Subgruppenanalysen für die Einnahme von ACE-Hemmern und ARB dargestellt.

c: Bei dieser Subgruppenanalyse werden abweichend die folgenden Kategorien betrachtet: Keine Diuretika, Thiazid-diuretika, Andere Diuretika.

ACE: Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; BMI: Body Mass Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Hämoglobin A1c; MACE: Major Adverse Cardiovasular Event; NYHA: New York Heart Association

Da nur eine Studie vorliegt, kann keine metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse durchgeführt werden.

4.3.2.3.3.2.1 MACE Plus – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE Plus – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
MACE Plus[a]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Alter bei Randomisierung						
≤ Median (= 65 Jahre)	3.676	331 (9,0)	3.640	338 (9,3)	0,95 [0,82; 1,11]	0,473
> Median (= 65 Jahre)	3.498	447 (13,6)	3.537	473 (13,4)	1,02 [0,90; 1,16]	
< 65 Jahre	3.315	293 (8,8)	3.301	300 (9,1)	0,95 [0,81; 1,12]	0,557
≥ 65 Jahre	3.859	515 (13,3)	3.876	511 (13,2)	1,01 [0,90; 1,15]	
< 75 Jahre	6.204	638 (10,3)	6.143	643 (10,5)	0,97 [0,87; 1,08]	0,346
≥ 75 Jahre	970	170 (17,5)	1.034	168 (16,2)	1,09 [0,88; 1,35]	
Geschlecht						
Männlich	5.198	636 (12,2)	5.176	636 (12,3)	0,99 [0,88; 1,10]	0,706
Weiblich	2.134	203 (9,5)	2.163	215 (9,9)	0,95 [0,78; 1,15]	
Ethnie						
Weiß	4.955	597 (12,0)	5.002	617 (12,3)	0,97 [0,87; 1,08]	0,262
Schwarz	206	21 (10,2)	241	37 (15,4)	0,62 [0,36; 1,07]	
Asiatisch	1.654	162 (9,8)	1.611	140 (8,7)	1,11 [0,89; 1,40]	
Andere	517	59 (11,4)	485	57 (11,8)	0,97 [0,67; 1,40]	
Geografische Region						
Asiatisch-pazifisch und andere	2.313	265 (11,5)	2.252	235 (10,4)	1,09 [0,91; 1,30]	0,534
Lateinamerika	744	70 (9,4)	727	62(8,5)	1,10 [0,78; 1,55]	
Nordamerika	1.244	169 (13,6)	1.350	198 (14,7)	0,90 [0,74; 1,11]	
Osteuropa	1.980	222 (11,2)	1.985	243 (12,2)	0,91 [0,76; 1,09]	
Westeuropa	1.051	113 (10,8)	1.025	113 (11,0)	0,95 [0,73; 1,23]	
Dauer der Diabeteserkrankung						
≤ Median (= 10 Jahre)	3.813	376 (9,9)	3.895	420 (10,8)	0,90 [0,78; 1,03]	0,116
> Median (= 10 Jahre)	3.514	461 (13,1)	3.437	430 (12,5)	1,05 [0,92; 1,19]	
< 5 Jahre	1.419	132 (9,3)	1.439	132 (9,2)	0,99 [0,78; 1,26]	0,107
5 – 15 Jahre	3.759	406 (10,8)	3.752	449 (12,0)	0,89 [0,78; 1,02]	
≥ 15 Jahre	2.149	299 (13,9)	2.141	269 (12,6)	1,12 [0,95; 1,32]	
HbA1c-Ausgangswert						
≤ Median (= 7,2 %)	3.776	404 (10,7)	3.830	424 (11,1)	0,95 [0,83; 1,09]	0,592
> Median (= 7,2 %)	3.549	434 (12,2)	3.501	427 (12,2)	1,00 [0,88; 1,14]	
Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (allein oder in Kombination) zu Studienbeginn						
Ja	3.346	391 (11,7)	3.299	385 (11,7)	0,99 [0,86; 1,14]	0,841
Nein	3.986	448 (11,2)	4.040	466 (11,5)	0,97 [0,85; 1,10]	

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
MACE Plus[a]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Behandlung mit Metformin (allein oder in Kombination) zu Studienbeginn						
Ja	5.936	619 (10,4)	6.030	670 (11,1)	0,93 [0,83; 1,04]	0,086
Nein	1.396	220 (15,8)	1.309	181 (13,8)	1,13 [0,93; 1,38]	
Behandlung mit Thiazolidindionen (allein oder in Kombination) zu Studienbeginn						
Ja	196	24 (12,2)	200	26 (13,0)	0,86 [0,49; 1,49]	0,636
Nein	7.136	815 (11,4)	7.139	825 (11,6)	0,98 [0,89; 1,08]	
Behandlung mit Insulin (allein oder in Kombination) zu Studienbeginn						
Ja	1.724	240 (13,9)	1.684	229 (13,6)	1,01 [0,85; 1,21]	0,629
Nein	5.608	599 (10,7)	5.655	622 (11,0)	0,96 [0,86; 1,08]	
BMI						
≤ Median (= 29,5 kg/m²)	3.668	434 (11,8)	3.597	393 (10,9)	1,07 [0,94; 1,23]	0,070
> Median (= 29,5 kg/m²)	3.596	393 (10,9)	3.673	443 (12,1)	0,90 [0,78; 1,03]	
< 30 kg/m²	3.907	468 (12,0)	3.828	419 (10,9)	1,08 [0,95; 1,24]	0,030
≥ 30 kg/m²	3.357	359 (10,7)	3.442	417 (12,1)	0,88 [0,76; 1,01]	
eGFR zu Studienbeginn						
< 60 ml/min/1,73 m²	1.667	259 (15,5)	1.657	279 (16,8)	0,92 [0,78; 1,10]	0,443
≥ 60 ml/min/1,73 m²	5.587	567 (10,1)	5.617	562 (10,0)	1,00 [0,89; 1,13]	
Systolischer Blutdruck						
< 140 mm Hg	4.386	474 (10,8)	4.429	494 (11,2)	0,96 [0,85; 1,09]	
140 – 160 mm Hg	2.283	271 (11,9)	2.228	255 (11,4)	1,03 [0,87; 1,23]	0,735
≥ 160 mm Hg	640	92 (14,4)	663	99 (14,9)	0,92 [0,70; 1,23]	
Diastolischer Blutdruck						
< 90 mm Hg	6.286	707 (11,2)	6.217	708 (11,4)	0,98 [0,88; 1,09]	
90 – 100 mm Hg	886	118 (13,3)	948	116 (12,2)	1,08 [0,84; 1,40]	0,133
≥ 100 mm Hg	137	12 (8,8)	155	24 (15,5)	0,51 [0,25; 1,02]	
Raucherstatus						
Raucher	865	117 (13,5)	813	96 (11,8)	1,13 [086; 1,48]	
Ex-Raucher	2.884	345 (12,0)	2.960	375 (12,7)	0,93 [0,81; 1,08]	0,484
Nichtraucher	3.583	377 (10,5)	3.566	380 (10,7)	0,98 [0,85; 1,13]	
Einnahme von Statinen bei Randomisierung						
Ja	5.851	636 (10,9)	5.868	644 (11,0)	0,98 [0,88; 1,10]	0,827
Nein	1.481	203 (13,7)	1.471	207 (14,1)	0,96 [0,79; 1,16]	
Einnahme von ACE-Hemmern/ARB bei Randomisierung						
Ja	5.743	690 (12,0)	5.812	691 (11,9)	1,00 [0,90; 1,11]	0,364
Nein	1.589	149 (9,4)	1.527	160 (10,5)	0,89 [0,71; 1,11]	
Einnahme von Diuretika bei Randomisierung						
Ja	2.976	418 (14,0)	3.044	442 (14,5)	0,96 [0,84; 1,09]	0,600
Nein	4.356	421 (9,7)	4.295	409 (9,5)	1,01 [0,88; 1,15]	

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
MACE Plus[a]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Einnahme von Calcium-Kanal-Blockern bei Randomisierung						
Ja	2.444	287 (11,7)	2.517	317 (12,6)	0,93 [0,79; 1,09]	0,458
Nein	4.888	552 (11,3)	4.822	534 (11,1)	1,01 [0,89; 1,13]	
Einnahme von Beta-Blockern bei Randomisierung						
Ja	4.647	572 (12,3)	4.675	600 (12,8)	0,96 [0,85; 1,07]	0,446
Nein	2.685	267 (9,9)	2.664	251 (9,4)	1,04 [0,87; 1,23]	
Einnahme von Aspirin bei Randomisierung						
Ja	5.764	638 (11,1)	5.754	647 (11,2)	0,98 [0,88; 1,09]	0,986
Nein	1.568	201 (12,8)	1.585	204 (12,9)	0,98 [0,81; 1,19]	
Frühere Hypertonie						
Ja	6.344	754 (11,9)	6.304	755 (12,0)	0,99 [0,89; 1,09]	0,590
Nein	988	85 (8,6)	1.035	96 (9,3)	0,91 [0,68; 1,21]	
Frühere Herzinsuffizienz						
Ja	1.303	216 (16,6)	1.340	228 (17,0)	0,97 [0,80; 1,17]	0,866
Nein	6.029	623 (10,3)	5.999	623 (10,4)	0,99 [0,88; 1,10]	

a: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE Plus bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris.

b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat

c: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region

d: p-Wert für Interaktionstest basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin Converting Enzyme); ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; BMI: Body Mass Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovasular Event; NYHA: New York Heart Association; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt MACE Plus lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Dauer der Diabeteserkrankung, die Behandlung mit Metformin zu Studienbeginn und den diastolischen Blutdruck zu Studienbeginn ableiten. Des Weiteren gibt es Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Body-Mass-Index (BMI). In keiner der jeweils betrachteten Gruppen kann ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der zusätzlichen Gabe von Sitagliptin und Placebo beobachtet werden (Tabelle 4-93).

4.3.2.3.3.2.2 Kardiovaskuläre Endpunkte – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz[a]	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]
Alter bei Randomisierung						
≤ Median (= 65 Jahre)	3.676	76 (2,1)	3.640	74 (2,0)	1,00 [0,73; 1,38]	0,918
> Median (= 65 Jahre)	3.498	148 (4,2)	3.537	153 (4,3)	0,98 [0,79; 1,23]	
Geografische Region						
Asiatisch-pazifisch und andere	2.313	62 (2,7)	2.252	54 (2,4)	1,11 [0,77; 1,59]	0,479
Lateinamerika	744	11 (1,5)	727	16 (2,2)	0,67 [0,31; 1,44]	
Nordamerika	1.244	65 (5,2)	1.350	66 (4,9)	1,04 [0,74; 1,47]	
Osteuropa	1.980	63 (3,2)	1.985	57 (2,9)	1,11 [0,77; 1,58]	
Westeuropa	1.051	27 (2,6)	1.025	36 (3,5)	0,71 [0,43; 1,17]	
HbA1c-Ausgangswert						
≤ Median (= 7,2 %)	3.776	117 (3,1)	3.830	119 (3,1)	0,98 [0,76; 1,27]	0,947
> Median (= 7,2 %)	3.549	110 (3,1)	3.501	110 (3,1)	1,00 [0,76; 1,30]	
Behandlung mit Thiazolidindionen (allein oder in Kombination) zu Studienbeginn						
Ja	196	7 (3,6)	200	6 (3,0)	1,09 [0,37; 3,24]	0,868
Nein	7.136	221 (3,1)	7.139	223 (3,1)	0,99 [0,82; 1,19]	
Behandlung mit Insulin (allein oder in Kombination) zu Studienbeginn						
Ja	1.724	68 (3,9)	1.684	80 (4,8)	0,82 [0,59; 1,13]	0,158
Nein	5.608	160 (2,9)	5.655	149 (2,6)	1,08 [0,87; 1,35]	
eGFR zu Studienbeginn						
< 60 ml/min/1,73 m²	1.667	91 (5,5)	1.657	84 (5,1)	1,07 [0,80; 1,44]	0,515
≥ 60 ml/min/1,73 m²	5.587	134 (2,4)	5.617	142 (2,5)	0,95 [0,75; 1,20]	
Systolischer Blutdruck						
< 140 mm Hg	4.386	143 (3,3)	4.429	133 (3,0)	1,08 [0,86; 1,37]	0,541
140 – 160 mm Hg	2.283	63 (2,8)	2.228	71 (3,2)	0,86 [0,62; 1,21]	
≥ 160 mm Hg	640	22 (3,4)	663	24 (3,6)	0,93 [0,52; 1,65]	
Einnahme von ACE-Hemmern bei Randomisierung						
Ja	3.932	147 (3,7)	3.932	141 (3,6)	1,04 [0,82; 1,31]	0,527
Nein	3.400	81 (2,4)	3.407	88 (2,6)	0,92 [0,68; 1,24]	
Einnahme von ARB bei Randomisierung						
Ja	2.052	54 (2,6)	2.120	70 (3,3)	0,80 [0,56; 1,14]	0,163
Nein	5.280	174 (3,3)	5.219	159 (3,0)	1,08 [0,87; 1,33]	
Einnahme von Diuretika bei Randomisierung						
Thiaziddiuretika	1.682	60 (3,6)	1.782	57 (3,2)	1,12 [0,78; 1,61]	0,377
Andere	1.294	104 (8,0)	1.262	95 (7,5)	1,05 [0,79; 1,38]	
Nein	4.356	64 (1,5)	4.295	77 (1,8)	0,81 [0,58; 1,13]	

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz[a]	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Einnahme von Beta-Blockern bei Randomisierung						
Ja	4.647	158 (3,4)	4.675	170 (3,6)	0,93 [0,75; 1,16]	0,269
Nein	2.685	70 (2,6)	2.664	59 (2,2)	1,17 [0,83; 1,66]	
Frühere Herzinsuffizienz						
Ja	1.303	97 (7,4)	1.340	94 (7,0)	1,05 [0,79; 1,39]	0,666
Nein	6.029	131 (2,2)	5.999	135 (2,3)	0,96 [0,76; 1,23]	
Früherer Myokardinfarkt						
Ja	3.133	125 (4,0)	3.122	141 (4,5)	0,87 [0,69; 1,11]	0,115
Nein	4.199	103 (2,5)	4.217	88 (2,1)	1,18 [0,89; 1,57]	
Frühere Erkrankung der Koronararterien						
Ja	5.397	191 (3,5)	5.466	199 (3,6)	0,97 [0,79; 1,18]	0,446
Nein	1.935	37 (1,9)	1.873	30 (1,6)	1,19 [0,73; 1,92]	
NYHA-Klasse						
Keine	6.029	131 (2,2)	5.999	135 (2,3)	0,96 [0,76; 1,23]	0,124
I	285	20 (7,0)	250	16 (6,4)	1,08 [0,56; 2,09]	
> I	809	48 (5,9)	876	62 (7,1)	0,82 [0,56; 1,19]	
Nicht berichtet	209	29 (13,9)	214	16 (7,5)	1,94 [1,05; 3,57]	

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat.

b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region.

c: p-Wert für Interaktionstest basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model.

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin Converting Enzyme); ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Hb1Ac: Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlung mit Insulin zur Baseline, die Einnahme von Angiotensin-Rezepter-Blocker (ARB) bei Randomisierung, frühere Myokardinfarkte und die New York Heart Association (NYHA)-Klasse ableiten. Bis auf das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse kann in keiner der jeweils betrachteten Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der zusätzlichen Gabe von Sitagliptin und Placebo beobachtet werden. Patienten, für die die NYHA-Klasse nicht berichtet wurde, zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der zusätzlichen Gabe von Sitagliptin. Allerdings zeigt sich dieser Unterschied in allen anderen Gruppen und damit in der Mehrzahl der Patienten nicht. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-94).

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.

Tabelle 4-95: Übersicht der Ergebnisse – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**	
Endpunkt	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[a]/ Risikodifferenz[b] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Mortalität						
Gesamtmortalität	7.332	547 (7,5)	7.339	537 (7,3)	1,01 [0,90; 1,14]	0,875
Morbidität						
MACE Plus[c]	7.332	839 (11,4)	7.339	851 (11,6)	0,98 [0,89; 1,08]	< 0,001[e] (0,645)[f]
MACE[d]	7.332	745 (10,2)	7.339	746 (10,2)	0,99 [0,89; 1,10]	< 0,001[e] (0,844)[f]
Kardiovaskuläre Ereignisse						
Myokardinfarkt[g]	7.332	300 (4,1)	7.339	316 (4,3)	0,95 [0,81; 1,11]	0,487
Schlaganfall[g]	7.332	178 (2,4)	7.339	183 (2,5)	0,97 [0,79; 1,19]	0,760
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris	7.332	116 (1,6)	7.339	129 (1,8)	0,90 [0,70; 1,16]	0,419
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	7.332	228 (3,1)	7.339	229 (3,1)	1,00 [0,83; 1,20]	0,983
Revaskularisierung	7.332	617 (8,4)	7.339	658 (9,0)	0,94 [0,84; 1,04]	0,232
Therapieintensivierung						
Beginn einer dauerhaften Insulintherapie[h]	5.608	542 (9,7)	5.665	744 (13,2)	0,70 [0,63; 0,79]	< 0,001
Beginn einer weiteren antidiabetischen Therapie[i]	7.332	1.591 (21,7)	7.339	2.046 (27,9)	0,72 [0,68; 0,77]	< 0,001
Schwere Hypoglykämien						
Schwere Hypoglykämien	7.332	160 (2,2)	7.339	143 (1,9)	1,12 [0,89; 1,40]	0,334
Unerwünschte Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse	7,266	1.015 (14,0)	7.274	995 (13,7)	0,29 [-0,83; 1,41][b]	0,606
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	7,266	928 (12,8)	7.274	909 (12,5)	0,28 [-0,81; 1,36][b]	0,609
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	7,266	176 (2,4)	7.274	173 (2,4)	0,04 [-0,46; 0,54][b]	0,850
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Akute Pankreatitis	7.332	23 (0,3)	7.339	12 (0,2)	1,93 [0,96; 3,88]	0,065
Pankreaskarzinom	7.332	9 (0,1)	7.339	14 (0,2)	0,66 [0,28; 1,51]	0,322
Nierenfunktionsstörung	7.332	39 (0,5)	7.339	47 (0,6)	n.b.	n.b.

Studie TECOS	**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**	
Endpunkt	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[a]/ Risikodifferenz[b] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hospitalisierungen						
Gesamtrate Hospitalisierungen	7.332	4.877	7.339	5.235	0,93 [0,87; 0,99]	0,031
Veränderung des Körpergewichts	**N**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)**	**N**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)**	**Mittelwertdifferenz[j] [95 %-KI]**	**p-Wert[j]**
Veränderung zum Ausgangswert in kg	7.332	-1,1 (5,6)	7.339	-1,1 (6,0)	0,01 [-0,14; 0,16]	0,942

a: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region

b: Risikodifferenz für unerwünschte Ereignisse nach Miettinen & Nurminen Methode

c: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE Plus bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris

d: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall

e: p-Wert für Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin vs. Placebo mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze der oberen 95 %-Konfidenzintervall-grenze von 1,30

f: p-Wert für Überlegenheit, wenn Annahme der Nicht-Unterlegenheit erfüllt wurde; Wald-Statistik

g: Tödlich und nicht-tödlich

h: Mindestens 3 Monate andauernde, kontinuierliche Insulintherapie bei Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin erhielten

i: Entweder mit einem weiteren OAD oder einer Insulintherapie bei Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin erhielten

j: Restricted Maximum Likelihood Estimation (REML)

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin Converting Enzyme); ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovasular Event; OAD: Orales Antidiabetikum; SD: Standardabweichung; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Die Studie TECOS untersuchte in einem Kollektiv von 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die kardiovaskuläre Sicherheit sowie das generelle Sicherheitsprofil von Sitagliptin vs. Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie. Somit liegen die in den Tragenden Gründen des G-BA zu Sitagliptin bzw. Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil für Sitagliptin vor (3, 4).

Die Gesamtmortalität ist in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und auch die Unterteilung in kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Mortalität weist keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Es wurden keine relevanten Gruppenunterschiede hinsichtlich spezifischer Todesursachen (u. a. Infektionen) beschrieben.

Für den primären Endpunkt MACE Plus und sekundären Endpunkt MACE fällt die Testung auf Nicht-Unterlegenheit für Sitagliptin signifikant aus (MACE Plus: HR = 0,98; 95 %-KI: [0,89; 1,08]; p < 0,001; MACE: HR = 0,99; 95%-KI: [0,89; 1,10]; p < 0,001). Die Testung auf Überlegenheit von Sitagliptin fällt nicht signifikant aus.

Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, bestehend aus tödlich und nicht-tödlich verlaufendem Myokardinfarkt, tödlich und nicht-tödlich verlaufendem Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung aufgrund einer

Herzinsuffizienz sowie Revaskularisierung ist in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und zeigt keine Unterschiede auf.

Für den Endpunkt Beginn einer dauerhaften Insulintherapie liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (HR = 0,70; 95 %-KI: [0,63; 0,79]; p < 0,001). Dieses Ergebnis wird auch im Endpunkt Beginn einer weiteren antidiabetischen Therapie bestätigt (HR = 0,72; 95 %-KI:[0,68; 0,77]; p < 0,001). Unter der Sitagliptin-Therapie benötigten weniger Patienten zusätzliche blutzuckersenkende Substanzen oder die Einleitung einer Insulin-Langzeittherapie.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für das Auftreten Schwerer Hypoglykämien ist nicht signifikant.

Für die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschten Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen sowie die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse akute Pankreatitis und Pankreaskarzinom zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Es zeigte sich kein Anstieg von Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz; unter Sitagliptin treten Hospitalisierungen signifikant seltener auf (HR = 0,93; 95 %-KI: [0,87; 0,99]; p = 0,031).

In der kardiovaskulären Sicherheitsstudie TECOS wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Sitagliptin weder das Risiko für Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse erhöhte noch zu einem Anstieg von Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz führte (77).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von drei aktivkontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien der Evidenzstufe 1b (P024, P803, HARMONY 3). Insgesamt wurden in den drei bewertungsrelevanten Studien 2.837 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als Hämoglobin A1c [HbA1c]) unter einer Metformin-Monotherapie (≥ 1.500 mg/Tag) eingeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 104 Wochen und in der Studie P803 30 Wochen. In der Studie HARMONY 3 wurden die Patienten über 164 Wochen beobachtet mit einer Zwischenauswertung zum Zeitpunkt 104 Wochen. In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den

Sulfonylharnstoff Glipizid. In den Studien P803 und HARMONY 3 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde mit Ausnahme der Veränderung des Körpergewichts in der Studie P024 als hoch eingestuft. Im vorliegenden Dossier zur Festkombination Sitagliptin/Metformin werden die in der MSD Stellungnahme zur Erstbewertung nachgereichten Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis entsprechend der Fachinformationen von Janumet® bzw. Velmetia® ergänzend dargestellt (< 1.700 mg vs. ≥ 1.700 mg). Es zeigt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Sitagliptin über beide Metformindosierungen hinweg. Daher werden die Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen der Festkombination Sitagliptin/Metformin von den Gesamtstudienergebnissen abgeleitet.

Im Abschnitt 4.3.2.3 wird zur Beschreibung der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin in der Standardversorgung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die Studie TECOS dargestellt. Bei der Studie handelt es sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie, die eine Aussage zur kardiovaskulären Sicherheit einer Standardversorgung mit Sitagliptin vs. einer Standardversorgung ohne Sitagliptin ermöglicht, die aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden soll. Entsprechend des 5. Kapitels, § 5 der Verfahrensordnung des G-BA entspricht diese Studie der Evidenzstufe 1b. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann. Auf Ebene der Endpunkte kann ebenfalls von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen 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):

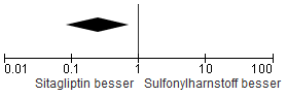
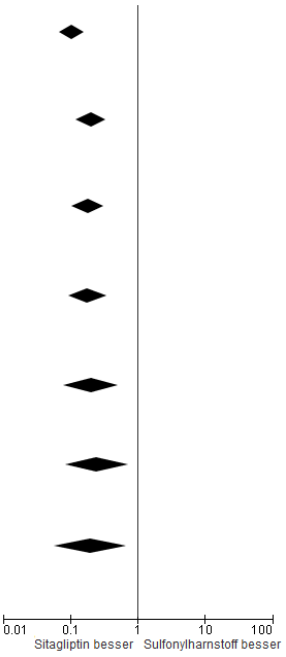
- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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. Zusätzlich zu den Studien P024 und P803 wurde eine neue bewertungsrelevante Studie (HARMONY 3) sowie die kardiovaskuläre Sicherheitsstudie TECOS identifiziert. Im Vergleich zur Ersteinreichung wird unsere Gesamtaussage zur Feststellung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens weiter gestärkt.

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen wie folgt feststellen (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-96: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Ereignisanteil** (Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin)		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Wahrscheinichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität				
Gesamtmortalität	P024 & HARMONY 3 (104 Wochen): Peto-OR = 0,25 [0,08; 0,74]; p = 0,012 0,2 % vs. 1,2 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,14 [0,00; 6,85]; p = 0,516 0,0 % vs. 0,2 %		erheblich ("erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer")	Beleg
Morbidität				
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P024 (104 Wochen): Peto-OR = 0,13 [0,03; 0,66]; p = 0,014 0,0 % vs. 1,0 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,14 [0,01; 2,17]; p = 0,212 0,0 % vs. 0,4 %		erheblich ("weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")	Beleg
Hypoglykämien				
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P024 & HARMONY 3 (104 Wochen): RR = 0,10 [0,07; 0,16]; p < 0,001 2,6 % vs. 24,8 % P803 (30 Wochen): RR = 0,20 [0,12; 0,34]; p < 0,001 3,1 % vs. 15,4 %		beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")	Beleg
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P024 (104 Wochen): Peto-OR = 0,18 [0,10; 0,32]; p < 0,001 0,9 % vs. 8,2 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,18 [0,09; 0,35]; p < 0,001 0,6 % vs. 6,4 %			
Schwere Hypoglykämien[b]	P024 & HARMONY 3 (104 Wochen): Peto-OR = 0,20 [0,08; 0,52]; p = 0,001 0,2 % vs. 1,8 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,25 [0,08; 0,74]; p = 0,013 0,4 % vs. 2,1 %			
Schwerwiegende Hypoglykämien[c]	P024 (104 Wochen): Peto-OR = 0,20 [0,06; 0,69]; p = 0,011 0,2 % vs. 1,5 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,37 [0,05; 2,62]; p = 0,530 0,2 % vs. 0,6 %		erheblich ("relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")	
Veränderung des Körpergewichts				
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P024 (104 Wochen): MWD = -2,3 [-3,0; -1,6]; p < 0,001 P803 (30 Wochen): MWD = -2,0 [-2,3; -1,6]; p < 0,001 HARMONY 3 (156 Wochen): MWD = -3,2 [-11,3; 4,9]; p = 0,406		gering ("relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")	Beleg

(Fortsetzung)

Tabelle 4-96: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Fortsetzung)

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Ereignisanteil** (Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin)	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Wahrscheinichkeit des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
Pankreatitis[d]			
Nierenfunktionsstörung[d]			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EQ-5D (VAS)	kein Zusatznutzen		

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).
b: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
c Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
d: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.
KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesamtmortalität

Ein wichtiges Therapieziel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die Reduktion der Mortalität. Dieser Endpunkt wird auch vom IQWiG und vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

- Insgesamt traten in den drei Studien P024, P803 und HARMONY 3 vier Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und 18 Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin auf.

- Die Meta-Analyse der Studien mit gleicher Studiendauer zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Peto-OR = 0,25; 95 %-KI: [0,08; 0,74]; p = 0,012).

- Es zeigt sich ein von der Metformindosis unabhängiger Therapieeffekt von Sitagliptin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist generell als niedrig zu bewerten.

- Es liegen zwei (meta-analysierte) Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; das Konfidenzintervall liegt vollständig unter 0,85, so dass das Ausmaß als erheblich anzusehen ist.

- Nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt eine *"erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** im direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes ist relevant, dass ihr kardiovaskuläres Risiko mit der blutzuckersenkenden Intervention nicht weiter steigt. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff alleine wurden nie ausgeräumt.

- In der Studie P024 traten innerhalb von 104 Wochen 6 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse unter Glipizid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde (Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014).

- In der Studie P803 traten innerhalb von 30 Wochen 2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse unter Glimepirid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde.

- Es zeigt sich ein von der Metformindosis unabhängiger Therapieeffekt von Sitagliptin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse ist generell als niedrig zu bewerten.

- Es liegen zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; das Konfidenzintervall liegt vollständig unter 0,75, so dass das Ausmaß als erheblich anzusehen ist.

- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** im direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin.

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 sich nach 104 Wochen in der Meta-Analyse der Studien P024 und HARMONY 3 wie auch nach 30 Wochen in der Studie P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin ($p < 0{,}001$).

- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl zeigt sich nach 104 Wochen in der Studie P024 wie auch nach 30 Wochen in der Studie P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin ($p < 0{,}001$).

- Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigt sich nach 104 Wochen in der Meta-Analyse der Studien P024 und HARMONY 3 wie auch nach 30 Wochen in der Studie P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Meta-Analyse P024 & HARMONY 3: $p = 0{,}001$; P803: $p = 0{,}013$).

- Für den Endpunkt Schwerwiegende Hypoglykämien zeigt sich nach 104 Wochen in der Studie P024 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin ($p = 0{,}011$). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 3 Ereignisse beobachtet wurden.

- Es zeigt sich ein von der Metformindosis unabhängiger Therapieeffekt von Sitagliptin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist generell als niedrig zu bewerten.

- In allen drei qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten Studien sind konsistente Effekte zu beobachten: Für Patienten unter Sitagliptin + Metformin ist das Risiko, eine symptomatische Hypoglykämie einschließlich schwerer bzw. schwerwiegender Hypoglykämien zu erfahren, statistisch signifikant reduziert.

- Es liegen drei Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; das Konfidenzintervall liegt vollständig unter 0,80 bzw. 0,75, so dass das Ausmaß als beträchtlich bzw. erheblich anzusehen ist.

- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl sowie die Vermeidung von Schweren Hypoglykämien eine *"bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen"*.

- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Schwerwiegenden Hypoglykämien eine *"relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"*.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Hypoglykämien ein **Beleg auf einen Zusatznutzen von beträchtlichen bis erheblichen Ausmaß**.

Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ-2-Diabetes ist übergewichtig bzw. adipös, so dass jede arzneimittelbedingte Gewichtszunahme zu vermeiden ist. In den adipösen Patientenpopulationen der Studien P024 (BMI = 31 kg/m^2), P803 (BMI = 30 kg/m^2) und HARMONY 3 (BMI = 32 kg/m^2) sind konsistente Therapieeffekte zu beobachten: Patienten unter Sitagliptin + Metformin nehmen statistisch signifikant weniger Körpergewicht zu.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- In allen drei qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten Studien ist der Effekt konsistent.

- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"relevante Vermeidung von Nebenwirkungen"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts ein **Beleg auf einen geringen Zusatznutzen** im direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin.

GESAMTFOLGERUNG

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Patienten mit Typ-2-Diabetes Mellitus inakzeptabel sein kann: Gewichtzunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, mitunter letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff wurden nie ausgeräumt.

Für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin wird belegt

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

Über zwei Jahre ferner

- eine kardiovaskuläre Überlegenheit,
- eine geringere Gesamtsterblichkeit.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin + Metformin 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 Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin 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 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Orale Zweifachtherapie bei erwachsenen Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.	erheblich

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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

[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.*

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 Protokoll P024V1: 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. 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht Protokoll P024: 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. 2007.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Supplemental Statistical Data Analysis Plan zur Studie P024: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-431 Compared with Sulfonylurea Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht Protokoll P803: 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. 2010.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Supplemental Statistical Analysis Plan zur Studie P803: 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. 2009.

- GLAXOSMITHKLINE (GSK). Studienbericht HARMONY 3: 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 - Year 3 Report. 2013.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht TECOS: 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. 2015.

Publikationen

- Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. 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. Diabetes, obesity & metabolism. 2011;13:160-8.

- Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. Current medical research and opinion. 2012;28:1281-7.

- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, obesity & metabolism. 2007;9:194-205.

- Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. Diabetes research and clinical practice. 2011;93(1):e15-7.

- Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. International journal of clinical practice. 2010;64:562-76.

- Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Diabetes care. 2014;37(8):2141-8.

- Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the

efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Supplement. 2014.

- Bethel MA, Green JB, Milton J, Tajar A, Engel SS, Califf RM, et al. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes, obesity & metabolism. 2015;17(4):395-402.

- Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. American heart journal. 2013;166(6):983-9 e7.

- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2015;373(3):232-42.

- McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: Secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiology. 2016.

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. 2004. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00094770.

- EU Clinical Trials Register. 2005. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16.

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2004. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00094770.

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2004. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes

With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. Zugriff am: 27.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002159-16-FI.

- ClinicalTrials.gov. 2008. 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. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00701090.

- EU Clinical Trials Register. 2008. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35.

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2008. 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. Zugriff am: 18.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090.

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2008. 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. Zugriff am: 18.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE.

- PharmNet.Bund - Clinical Trial (CT). 2007. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin. Zugriff am: 19.05.2016. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments.

- ClinicalTrials.gov. 2009. 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. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00838903.

- EU Clinical Trials Register. 2009. 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. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41.

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2009. 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. Zugriff am: 18.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903.

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2009. 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. Zugriff am: 18.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE.

- ClinicalTrials.gov. 2008. 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. Zugriff am: 11.04.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790205.

- EU Clinical Trials Register. 2008. 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. Zugriff am: 11.04.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006719-20/DE.

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2008. 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 - TECOS. Zugriff am: 11.04.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006719-20-LT.

- PharmNet.Bund - Clinical Trial (CT). 2008. 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. Zugriff am: 11.04.2016. URL:

https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__.

Dokumente zu anderen Nutzenbewertungsverfahren

- GlaxoSmithKline (GSK). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Albiglutid (Eperzan®). Modul 4 B. Stand: 29.09.2014. Zugriff am: 19.05.2016. URL:https://www.g-ba.de/downloads/92-975-660/2014-09-29_Modul4B_Albiglutid.pdf

- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albiglutid. Stand: 19.03.2015. Zugriff am: 20.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2212/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_BAnz.pdf

- Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dulaglutid (Trulicity®). Modul 4 B. Stand: 30.01.2015. Zugriff am: 20.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-775/2015-01-30_Modul4B_Dulaglutid.pdf

- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. Stand: 16.07.2015. Zugriff am: 20.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf.pdf.

4.7 Referenzliste

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

1. 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. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2008. EPAR: Assessment Report for Janumet [unveröffentlichter Vollbericht]. European Medicines Agency.
3. 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.
4. 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/Metformin. Stand: 01.10.2013. Zugriff am: 04.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf.
5. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Janumet® (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 05.04.2016. URL: www.fachinfo.de.
6. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Velmetia® (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 05.04.2016. URL: www.fachinfo.de.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. April 2015. Zugriff: 18.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
13. 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: 17.05.2016. URL: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf.
14. 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.
15. Novo Nordisk. NDA 22-341 Briefing Document: Liraglutide (injection) for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm148659.pdf: 2009.
16. Shaefer C, Hinnen D, Sadler C. Hypoglycemia and diabetes: increased need for awareness. Current medical research and opinion. 2016:1-8.
17. 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.
18. 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. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2012;29(3):293-302.
19. 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.
20. 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.
21. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. Cardiovascular diabetology. 2013;12:135.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
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. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Holstein A, Duning T, Kleophas W, Schneider CA, Rüßmann H-J. Hypoglykämie - Wie kann dieser Notfall verhindert werden? MMW-Fortschr Med. 2012;8:62-9.
30. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia. 2009;52(1):42-5.
31. 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.
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 - 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. Stand: 01.10.2013. Zugriff am: 03.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
37. Hunger M, Meisinger C, Schunk M, Peters A, Holle R. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nutzwerte bei Typ2 Diabetes: Ergebnisse aus den bevölkerungsbasierten KORA-Studien. Diabetologie und Stoffwechsel Congress Abstract. 2012;7 FV_13.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23. Köln: IQWiG. Stand: 20.08.2007. Zugriff am: 14.04.2016. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.
39. Rabin R, de Charro F. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of Medicine. 2001;33(5):337-43.
40. Andres A, Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational Statistics & Data Analysis. 1994;17:555-74.
41. Akl EA, Kahale LA, Agoritsas T, Brignardello-Petersen R, Busse JW, Carrasco-Labra A, et al. Handling trial participants with missing outcome data when conducting a meta-analysis: a systematic survey of proposed approaches. Systematic reviews. 2015;4:98.
42. Deeks J, Higgins J, Altman D, Group CSM. Analysing data and undertaking meta-analyses. 2011.
43. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. Bmj. 2003;327:557-60.
44. ClinicalTrials.gov. 2004. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00094770.

45. EU Clinical Trials Register. 2005. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16.
46. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2004. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00094770.
47. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2004. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. Zugriff am: 27.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002159-16-FI.
48. ClinicalTrials.gov. 2008. 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. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00701090.
49. EU Clinical Trials Register. 2008. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35.
50. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2008. 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. Zugriff am: 18.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090.
51. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2008. 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. Zugriff am: 27.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE.
52. PharmNet.Bund - Clinical Trial (CT). 2007. A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes

Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin. Zugriff am: 19.05.2016. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments

53. ClinicalTrials.gov. 2009. 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. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00838903.
54. EU Clinical Trials Register. 2009. 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. Zugriff am: 03.05.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41.
55. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2009. 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. Zugriff am: 18.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903.
56. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2009. 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. Zugriff am: 27.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE.
57. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht Protokoll P024V1: 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. 2006.
58. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht Protokoll P024: 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. 2007.
59. Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. Current medical research and opinion. 2012;28:1281-7.
60. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on

metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, obesity & metabolism. 2007;9:194-205.

61. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. International journal of clinical practice. 2010;64:562-76.
62. Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. Diabetes research and clinical practice. 2011;93(1):e15-7.
63. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht Protokoll P803: 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. 2010.
64. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. 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. Diabetes, obesity & metabolism. 2011;13:160-8.
65. GlaxoSmithKline (GSK). Studienbericht HARMONY 3: 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 - Year 3 Report. 2013.
66. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Diabetes care. 2014;37(8):2141-8.
67. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Supplement. 2014.
68. GlaxoSmithKline (GSK). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Albiglutid (Eperzan®). Modul 4 B. Stand: 29.09.2014. Zugriff am: 19.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-660/2014-09-29_Modul4B_Albiglutid.pdf.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albiglutid. Stand: 19.03.2015. Zugriff am: 20.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2212/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_BAnz.pdf.

70. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dulaglutid (Trulicity®). Modul 4 B. Stand: 30.01.2015. Zugriff am: 20.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-775/2015-01-30_Modul4B_Dulaglutid.pdf.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. Stand: 16.07.2015. Zugriff am: 20.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf.
72. PFIZER GMBH. Fachinformation Glibenese [unveröffentlicht]. Stand: 26.09.2000.
73. SANOFI-AVENTIS. Fachinformation Amaryl® (Glimepirid). Stand: Dezember 2015. Zugriff am: 17.05.2016. URL: www.fachinfo.de
74. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Stand: Mai 2007. Zugriff am: 17.05.2016. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf.
75. EuroQol Group. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1; 2015. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. Zugriff am: 17.05.2016.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sitagliptin/Metformin. Stand: 1. Oktober 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2967/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_ZD.pdf.
77. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2015;373(3):232-42.
78. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. Diabetes. 1970;19:Suppl:789-830.
79. Whiting P, Leadley R, Westwood M, Noake C, Allen A, Kleijnen J. Absolute Cardiovascular Safety of Sulphonylureas Used Alone or in Combination with Metformin: A Systematic Review [unpublished report]. Unpublished Report. 2012 May 2012. Report No.
80. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352(9131):854-65.
81. Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, et al. Praxisempfehlungen DDG/DGIM. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie 2015;10 (Suppl 2):S140-S51.
82. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht TECOS: 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. 2015.

83. ClinicalTrials.gov. 2008. 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. Zugriff am: 11.04.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790205.
84. EU Clinical Trials Register. 2008. 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. Zugriff am: 11.04.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006719-20/DE.
85. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2008. 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 - TECOS. Zugriff am: 11.04.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006719-20-LT.
86. PharmNet.Bund - Clinical Trial (CT). 2008. 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. Zugriff am: 11.04.2016. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__.
87. Bethel MA, Green JB, Milton J, Tajar A, Engel SS, Califf RM, et al. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes, obesity & metabolism. 2015;17(4):395-402.
88. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. American heart journal. 2013;166(6):983-9 e7.
89. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: Secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiology. 2016.
90. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin; 2014. Zugriff am: 11.04.2016. URL: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm.

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)	Anonymous. 2007. Sitagliptin and metformin combination therapy improves glycemic control. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism, 3(9): 621	Nicht E5
(2)	Anonymous. 2013. Erratum: Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: A 54-week randomized trial (American Journal of Kidney Diseases (2013) 61:4 (579-587)). American Journal of Kidney Diseases, 62(4): 847	Nicht E2
(3)	Bethel M. A., Green J. B., Milton J., Tajar A., Engel S. S., Califf R. M., Holman R. R. and Committee T. E.. 2015. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes, obesity & metabolism, 17(4): 395-402	Nicht E3
(4)	Derosa G., Ragonesi P. D., Fogari E., Cicero A. F. G., Bianchi L., Bonaventura A., Romano D. and Maffioli P.. 2014. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: A 2-year study evaluation. Fundamental and Clinical Pharmacology, 28(2): 221-229	Nicht E3
(5)	Green J. B., Bethel M. A., Armstrong P. W., Buse J. B., Engel S. S., Garg J., Josse R., Kaufman K. D., Koglin J., Korn S., Lachin J. M., McGuire D. K., Pencina M. J., Standl E., Stein P. P., Suryawanshi S., Van de Werf F., Peterson E. D., Holman R. R. and Group T. S.. 2015. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.[Erratum appears in N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):586; PMID: 26182233]. New England Journal of Medicine, 373(3): 232-42	Nicht E3
(6)	Hermansen K., Kipnes M., Luo E., Fanurik D., Khatami H. and Stein P.. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9(5): 733-745	Nicht E1
(7)	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

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(8)	Nauck M., Weinstock R. S., Umpierrez G. E., Guerci B., Skrivanek Z. and Milicevic Z.. 2015. Erratum: efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care 2014;37:2149-2158.[Erratum for Diabetes Care. 2014 Aug;37(8):2149-58; PMID: 24742660]. Diabetes Care, 38(3): 538	Nicht E3
(9)	Scheen A. J. and Paquot N.. 2015. TECOS: Confirmation of thecardiovascularsafety of sitaliptin. [French]. L'etude Clinique Du Mois Tecos : Confirmation de la securite cardiovasculaire de la sitagliptine. Revue Medicale de Liege, 70(10): 511-516	Nicht E3
(10)	Spinar J., Spinarova L. and Vitovec J.. 2015. The TECOS study - The effect of sitagliptin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. [Czech]. Studie TECOS - Efekt sitagliptinu na kardiovaskularni prihody u diabtes mellitus 2. Typu. Kardiologicka Revue, 17(3): 257-261	Nicht E3
(11)	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. Journal of the Association of Physicians of India, 60: 27-30	Nicht E6
(12)	St. Onge E. L., Miller S. and Clements E.. 2012. Sitagliptin/metformin (Janumet) as combination therapy in the treatment of type-2 diabetes mellitus. P and T, 37(12): 699-708	Nicht E5

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 E5
(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 E2
(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)	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 E2
(6)	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 E3
(7)	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
(8)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(9)	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
(10)	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
(11)	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 E3
(12)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350779	Nicht E2
(13)	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
(14)	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
(15)	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 E3
(16)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364377	Nicht E1
(17)	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
(18)	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 E3
(19)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343	Nicht E3
(20)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397631	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(21)	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
(22)	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
(23)	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
(24)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511	Nicht E3
(25)	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
(26)	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 E2
(27)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451113	Nicht E6
(28)	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
(29)	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
(30)	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
(31)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482079	Nicht E6

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 E3
(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)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509236	Nicht E2
(36)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509262	Nicht E2
(37)	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
(38)	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 E3
(39)	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
(40)	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
(41)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(42)	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
(43)	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
(44)	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
(45)	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
(46)	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
(47)	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
(48)	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
(49)	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
(50)	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
(51)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(52)	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
(53)	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
(54)	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
(55)	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
(56)	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 E1
(57)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634	Nicht E5
(58)	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
(59)	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
(60)	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
(61)	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)
(62)	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
(63)	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
(64)	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 E3
(65)	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
(66)	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
(67)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732121	Nicht E6
(68)	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 E3
(69)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740363	Nicht E6
(70)	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
(71)	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)
(72)	NCT00751114	Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114	Nicht E3
(73)	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 E3
(74)	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
(75)	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
(76)	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
(77)	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
(78)	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
(79)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775684	Nicht E1
(80)	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 E2
(81)	NCT00783549	A Study in Healthy Volunteers of Single Doses of Orally Administered Investigational Product to Investigate Safety, Tolerability, and Pharmacokinecs.. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783549	Nicht E1
(82)	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(83)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (MK-0431-082). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790205	Nicht E3
(84)	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
(85)	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
(86)	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
(87)	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
(88)	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
(89)	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
(90)	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
(91)	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 E3
(92)	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)
(93)	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
(94)	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
(95)	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
(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 E3
(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 E3
(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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(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 E2
(106)	NCT00881543	Effect of Dipeptidyl Peptidase IV After Diets in näive 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 E2
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(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 E2
(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 E2
(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
(122)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967798	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(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 E3
(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 E3
(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 E3
(133)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006018	
(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 (CANagliflozin 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 E3
(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
(153)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter:	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096277	
(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 E1
(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 E3
(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 E3
(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 E2
(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)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189890	Nicht E2
(172)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(173)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195090	Nicht E2
(174)	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
(175)	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
(176)	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
(177)	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
(178)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257464	Nicht E3
(179)	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
(180)	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 E3
(181)	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
(182)	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
(183)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(184)	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 E2
(185)	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 E3
(186)	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
(187)	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
(188)	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
(189)	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
(190)	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
(191)	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
(192)	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
(193)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(194)	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
(195)	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
(196)	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
(197)	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
(198)	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
(199)	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
(200)	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
(201)	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
(202)	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
(203)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378117	Nicht E6
(204)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(205)	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
(206)	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
(207)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413542	Nicht E6
(208)	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
(209)	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
(210)	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
(211)	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
(212)	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 E3
(213)	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 E3
(214)	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
(215)	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(216)	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
(217)	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
(218)	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
(219)	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
(220)	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
(221)	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 E3
(222)	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
(223)	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
(224)	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
(225)	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)
(226)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530178	Nicht E1
(227)	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
(228)	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 E3
(229)	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 E7
(230)	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
(231)	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
(232)	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
(233)	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
(234)	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)
(235)	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 E3
(236)	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
(237)	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
(238)	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
(239)	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
(240)	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
(241)	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
(242)	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
(243)	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)
(244)	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
(245)	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
(246)	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
(247)	NCT01717911	ß-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 E2
(248)	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
(249)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741103	Nicht E1
(250)	NCT01744236	SAFEGUARD: Pleiotropic Effects of Incretin Based Therapies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744236	Nicht E6
(251)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751321	Nicht E6
(252)	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
(253)	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)
(254)	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
(255)	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
(256)	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
(257)	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
(258)	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 E3
(259)	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 E3
(260)	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
(261)	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
(262)	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
(263)	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)
(264)	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
(265)	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 E2
(266)	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 E3
(267)	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
(268)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895569	Nicht E5
(269)	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
(270)	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 E3
(271)	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
(272)	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 E3
(273)	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)
(274)	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
(275)	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
(276)	NCT01944618	forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618	Nicht E5
(277)	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
(278)	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
(279)	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
(280)	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
(281)	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
(282)	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
(283)	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)
(284)	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
(285)	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
(286)	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 E3
(287)	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 E3
(288)	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
(289)	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
(290)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048904	Nicht E6
(291)	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 E2
(292)	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
(293)	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)
(294)	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
(295)	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
(296)	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
(297)	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
(298)	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
(299)	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
(300)	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 E3
(301)	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
(302)	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
(303)	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
(304)	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)
(305)	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
(306)	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
(307)	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 E5
(308)	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
(309)	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
(310)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256189	Nicht E5
(311)	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
(312)	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 E3
(313)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301806	Nicht E6
(314)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter:	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312063	
(315)	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 E2
(316)	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
(317)	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
(318)	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
(319)	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
(320)	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
(321)	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
(322)	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
(323)	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
(324)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride 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)
(325)	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
(326)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405260	Nicht E3
(327)	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
(328)	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
(329)	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
(330)	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
(331)	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
(332)	NCT02475499	Incretin-based Drugs and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475499	Nicht E5
(333)	NCT02476760	Incretin-based Drugs and Acute Pancreatitis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476760	Nicht E5
(334)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480465	Nicht E3
(335)	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)
(336)	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 E2
(337)	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 E3
(338)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536248	Nicht E6
(339)	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
(340)	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
(341)	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
(342)	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 E2
(343)	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
(344)	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(345)	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
(346)	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
(347)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639637	Nicht E6
(348)	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
(349)	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 E2
(350)	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
(351)	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
(352)	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
(353)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689362	Nicht E3
WHO-ICTRP			
(354)	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 E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(355)	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
(356)	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
(357)	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
(358)	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 E2
(359)	ChiCTR-TRC-12002271	Efficacy Comparison of Sitagliptin and Acarbose on Drug-Naive 0atients 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 E2
(360)	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
(361)	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)
(362)	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 E2
(363)	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 E3
(364)	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
(365)	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 E3
(366)	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 E7
(367)	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
(368)	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 E2
(369)	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=EUCTR20	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		04-000312-93-SE	
(370)	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 E2
(371)	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 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
(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 E3
(375)	EUCTR2006-	A Multicenter, Double-Blind, Placebo and Active Controlled,	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
	001335-22-SE	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	
(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 E3
(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 presentino 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
(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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(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 E2
(383)	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
(384)	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
(385)	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
(386)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(387)	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
(388)	EUCTR2007-003529-26-DE	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003529-26-DE	Nicht E2
(389)	EUCTR2007-003548-32-SE	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003548-32-SE	Nicht E2
(390)	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
(391)	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 E3
(392)	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)
(393)	EUCTR2007-003963-31-SE	A three months, double-blind, randomized, parallell-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
(394)	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 E3
(395)	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
(396)	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
(397)	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
(398)	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)
(399)	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
(400)	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
(401)	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
(402)	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
(403)	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
(404)	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
(405)	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 combinationwith 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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(406)	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
(407)	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
(408)	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
(409)	EUCTR2008-003803-30-IT	Effects of the treatment with metformin and/or sitagliptin on ß- 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
(410)	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
(411)	EUCTR2008-004722-16-HU	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004722-16-HU	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(412)	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 E3
(413)	EUCTR2008-004916-12-DE	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-DE	Nicht E3
(414)	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
(415)	EUCTR2008-006317-25-DE	A Comparison of Adding Exenatide with Switching to Exenatide in Patients with Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control with Sitagliptin plus Metformin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006317-25-DE	Nicht E6
(416)	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
(417)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(418)	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 E3
(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 E2
(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 E2
(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 E2
(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
(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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(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
(436)	EUCTR2010-020234-26-GB	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020234-26-GB	Nicht E2
(437)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(438)	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 E2
(439)	EUCTR2010-023915-33-SK	Clinical study to asses 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
(440)	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
(441)	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
(442)	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
(443)	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
(444)	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
(445)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(446)	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
(447)	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
(448)	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
(449)	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 E3
(450)	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
(451)	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
(452)	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
(453)	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
(454)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(455)	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
(456)	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 E3
(457)	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
(458)	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
(459)	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
(460)	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
(461)	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 E3
(462)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(463)	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
(464)	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 Metaformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003698-82-HU	Nicht E3
(465)	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
(466)	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
(467)	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
(468)	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
(469)	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
(470)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(471)	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
(472)	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
(473)	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
(474)	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
(475)	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 E7
(476)	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
(477)	ISRCTN33414972	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 E1
(478)	ISRCTN78649100	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
(479)	ISRCTN91540163	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(480)	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 E3
(481)	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
(482)	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
(483)	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
(484)	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 E3
(485)	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
(486)	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
(487)	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
(488)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(489)	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
(490)	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
(491)	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
(492)	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 E2
(493)	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
(494)	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
(495)	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
(496)	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 E2
(497)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(498)	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
(499)	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
(500)	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 E2
(501)	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
(502)	JPRN-UMIN000004121	Reseach 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
(503)	JPRN-UMIN000004236	The effects of sitagliptin as a DPPIV 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
(504)	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 E2
(505)	JPRN-UMIN000004645	A comparative study of Sitagliptin- Glimepiride combinational therapy and Glimepiride 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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(506)	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
(507)	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
(508)	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
(509)	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
(510)	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
(511)	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
(512)	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
(513)	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 E2
(514)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(515)	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
(516)	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
(517)	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
(518)	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
(519)	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
(520)	JPRN-UMIN000005013	Okayama prospective oBservational study for the Effect by Sitagliptin on obesE type2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005013	Nicht E5
(521)	JPRN-UMIN000005076	Sitagliptin Use and its Continuous Glycemic Control Effcets 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
(522)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(523)	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 E2
(524)	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
(525)	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
(526)	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
(527)	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 E3
(528)	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
(529)	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
(530)	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
(531)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(532)	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
(533)	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
(534)	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
(535)	JPRN-UMIN000005663	Multicenter observational study of the efficancy 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
(536)	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
(537)	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
(538)	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
(539)	JPRN-UMIN000005769	Usefulness of sitagliptin for type 2 diabetes pacients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005769	Nicht E5
(540)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(541)	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
(542)	JPRN-UMIN000006098	The study to explore the effecs 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
(543)	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
(544)	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
(545)	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
(546)	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
(547)	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
(548)	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
(549)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(550)	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 E3
(551)	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
(552)	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 E1
(553)	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
(554)	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
(555)	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
(556)	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
(557)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(558)	JPRN-UMIN000007078	Comparative study of sitagliptin, vildagliptin and alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and/or sulfonylurea: 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
(559)	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
(560)	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 E1
(561)	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
(562)	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
(563)	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
(564)	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
(565)	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
(566)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(567)	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
(568)	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 E3
(569)	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 E3
(570)	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
(571)	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
(572)	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
(573)	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
(574)	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
(575)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(576)	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
(577)	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
(578)	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
(579)	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
(580)	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
(581)	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
(582)	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
(583)	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
(584)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(585)	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
(586)	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
(587)	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
(588)	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
(589)	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
(590)	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
(591)	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
(592)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(593)	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
(594)	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 E2
(595)	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
(596)	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
(597)	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
(598)	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
(599)	JPRN-UMIN000011243	Comparison of the hypoglycemic effect of sitagliptin versus the combination of mitiglinide and voglibose in drug-naïve 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
(600)	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 E2
(601)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(602)	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
(603)	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
(604)	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
(605)	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 E1
(606)	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
(607)	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
(608)	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
(609)	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
(610)	JPRN-UMIN000012209	Assessment of medical treatment of diabetes on comorbid diastolic let-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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(611)	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
(612)	JPRN-UMIN000012513	The improvement effect of liver dysfanction 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
(613)	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
(614)	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
(615)	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
(616)	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
(617)	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
(618)	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
(619)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(620)	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
(621)	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
(622)	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
(623)	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
(624)	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 E3
(625)	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 E3
(626)	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
(627)	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(628)	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
(629)	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
(630)	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
(631)	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
(632)	JPRN-UMIN000017180	The effects of Teneligliptin 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
(633)	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
(634)	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 E7
(635)	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 E3
(636)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(637)	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 E3
(638)	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
(639)	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 E2
(640)	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 E2
(641)	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 E3
(642)	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 E5
(643)	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 E2
(644)	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
(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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(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 E3
(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
(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 E3
(652)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg 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 E3
(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=NCT0036	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		3948	
(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
(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 E3
(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 E3
(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:	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00425490	
(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 E2
(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
(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)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482079	Nicht E6
(672)	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 E3
(673)	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
(674)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(675)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509236	Nicht E2
(676)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509262	Nicht E2
(677)	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
(678)	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 E3
(679)	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
(680)	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
(681)	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
(682)	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
(683)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(684)	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
(685)	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
(686)	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
(687)	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
(688)	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
(689)	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
(690)	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
(691)	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
(692)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(693)	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
(694)	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
(695)	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
(696)	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
(697)	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
(698)	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
(699)	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
(700)	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
(701)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(702)	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
(703)	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
(704)	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
(705)	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 E3
(706)	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
(707)	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
(708)	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
(709)	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 E3
(710)	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
(711)	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=NCT0074	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		7383	
(712)	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
(713)	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
(714)	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
(715)	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
(716)	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
(717)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775684	Nicht E1
(718)	NCT00783549	A Study in Healthy Volunteers of Single Doses of Orally Administered Investigational Product to Investigate Safety, Tolerability, and Pharmacokinecs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783549	Nicht E1
(719)	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
(720)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(721)	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
(722)	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
(723)	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
(724)	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
(725)	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
(726)	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
(727)	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 E3
(728)	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
(729)	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
(730)	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:	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837577	
(731)	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
(732)	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
(733)	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
(734)	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 E2
(735)	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 E3
(736)	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 E3
(737)	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
(738)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(739)	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
(740)	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 E2
(741)	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
(742)	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
(743)	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
(744)	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
(745)	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 E1
(746)	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
(747)	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
(748)	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=NCT0094	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		7011	
(749)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride 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 E2
(750)	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
(751)	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
(752)	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
(753)	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
(754)	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
(755)	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
(756)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(757)	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
(758)	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
(759)	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
(760)	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
(761)	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 E3
(762)	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
(763)	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 E2
(764)	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 E3
(765)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(766)	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
(767)	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
(768)	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
(769)	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
(770)	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 E7
(771)	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
(772)	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
(773)	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
(774)	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
(775)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter:	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065766	
(776)	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
(777)	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
(778)	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
(779)	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
(780)	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
(781)	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
(782)	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
(783)	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
(784)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(785)	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
(786)	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 E2
(787)	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 E2
(788)	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 E3
(789)	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 E3
(790)	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
(791)	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
(792)	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
(793)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(794)	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
(795)	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
(796)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on ß 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
(797)	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
(798)	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
(799)	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
(800)	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
(801)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189890	Nicht E2
(802)	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
(803)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195090	
(804)	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
(805)	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
(806)	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
(807)	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 E2
(808)	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
(809)	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
(810)	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
(811)	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
(812)	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(813)	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
(814)	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
(815)	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
(816)	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
(817)	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
(818)	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
(819)	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
(820)	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
(821)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(822)	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
(823)	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
(824)	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
(825)	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
(826)	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
(827)	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
(828)	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
(829)	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
(830)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(831)	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
(832)	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
(833)	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
(834)	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
(835)	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
(836)	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
(837)	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
(838)	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 E3
(839)	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 E3
(840)	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:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462266	
(841)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term ß-cell Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471808	Nicht E2
(842)	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
(843)	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
(844)	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
(845)	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
(846)	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
(847)	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
(848)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(849)	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
(850)	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
(851)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530178	Nicht E1
(852)	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
(853)	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 E3
(854)	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 E3
(855)	NCT01552694	Sitagliptin and HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552694	Nicht E6
(856)	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
(857)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(858)	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
(859)	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
(860)	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
(861)	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 E3
(862)	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
(863)	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
(864)	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
(865)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(866)	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
(867)	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
(868)	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
(869)	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
(870)	NCT01703221	MK-3102 Phase III Clinical Trial - Placebo- and Sitagliptin-controlled Monotherapy Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitis (MK-3102-020). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703221	Nicht E3
(871)	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
(872)	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
(873)	NCT01717911	ß-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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(874)	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
(875)	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
(876)	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
(877)	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
(878)	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
(879)	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
(880)	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 E2
(881)	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
(882)	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(883)	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
(884)	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
(885)	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
(886)	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
(887)	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 E2
(888)	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
(889)	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
(890)	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 E3
(891)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(892)	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 E3
(893)	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
(894)	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
(895)	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
(896)	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
(897)	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
(898)	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
(899)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride 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
(900)	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(901)	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
(902)	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
(903)	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 E2
(904)	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
(905)	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 E3
(906)	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
(907)	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
(908)	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
(909)	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
(910)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter:	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173457	
(911)	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
(912)	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
(913)	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
(914)	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
(915)	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
(916)	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
(917)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256189	Nicht E5
(918)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(919)	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 E3
(920)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin 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
(921)	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
(922)	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
(923)	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
(924)	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
(925)	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
(926)	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
(927)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(928)	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
(929)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on ß-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
(930)	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
(931)	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
(932)	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
(933)	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 E3
(934)	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
(935)	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
(936)	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
(937)	NCT02527993	Treatment of Hypoglycemia Following Gastric Bypass Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0252	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		7993	
(938)	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
(939)	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
(940)	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
(941)	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
(942)	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 E2
(943)	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
(944)	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
(945)	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
(946)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(947)	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
(948)	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
(949)	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
(950)	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 E2
(951)	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 E2
(952)	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
(953)	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
(954)	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			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)**

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(955)	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 E2
(956)	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 E3
(957)	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 E2
(958)	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 E2
(959)	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
(960)	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
(961)	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(962)	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
(963)	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 E3
(964)	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
(965)	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
(966)	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
(967)	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
(968)	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)
(969)	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
(970)	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 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 inadequ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33	Nicht E3
(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 Mell.... 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 M.... 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)	2007-003529-26	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 Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003529-26	Nicht E2
(975)	2007-003548-32	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 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003548-32	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(976)	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
(977)	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 E3
(978)	2007-003963-31	A three months, double-blind, randomized, parallell-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
(979)	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 E3
(980)	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
(981)	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
(982)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(983)	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 E3
(984)	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
(985)	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
(986)	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
(987)	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
(988)	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
(989)	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
(990)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(991)	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 E3
(992)	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 E3
(993)	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
(994)	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
(995)	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
(996)	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
(997)	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
(998)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(999)	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
(1000)	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
(1001)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metform.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	Nicht E3
(1002)	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
(1003)	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
(1004)	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
(1005)	2008-006720-62	Ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado con placebo para estudiar la seguridad y la eficacia de la adición de sitagliptina (MK-0431) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que pr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62	Nicht E6
(1006)	2008-007334-22	A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1007)	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
(1008)	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
(1009)	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
(1010)	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
(1011)	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 E3
(1012)	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
(1013)	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 E2
(1014)	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1015)	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
(1016)	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
(1017)	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
(1018)	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 E2
(1019)	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 E2
(1020)	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
(1021)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1022)	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
(1023)	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
(1024)	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
(1025)	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
(1026)	2010-020234-26	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 Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020234-26	Nicht E2
(1027)	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
(1028)	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
(1029)	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1030)	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
(1031)	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
(1032)	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
(1033)	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
(1034)	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
(1035)	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
(1036)	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)
(1037)	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 E3
(1038)	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
(1039)	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
(1040)	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
(1041)	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
(1042)	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 E3
(1043)	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)
(1044)	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
(1045)	2011-006118-15	Multicentric cross-over trial to assess the glycemic profiles on 8 weeks of vildagliptin and sitagliptin treatment, each, in type-2 diabetic patients with a pre-existing cardiovascular disease pre-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15	Nicht E6
(1046)	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
(1047)	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
(1048)	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 E3
(1049)	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
(1050)	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
(1051)	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:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23	
(1052)	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 E3
(1053)	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 E3
(1054)	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
(1055)	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
(1056)	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
(1057)	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 E3
(1058)	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)
(1059)	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 E3
(1060)	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
(1061)	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
(1062)	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
(1063)	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
(1064)	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 E3
(1065)	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
(1066)	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-	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		search/search?query=eudract_number:2013-004275-12	
(1067)	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 E3
(1068)	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
(1069)	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
(1070)	2014-001102-17	A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial 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 E3
(1071)	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
(1072)	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
(1073)	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)
(1074)	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
(1075)	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
(1076)	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 E3
(1077)	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
(1078)	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
(1079)	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 E7
PharmNet.Bund			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)**
(1080)	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1081)	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
(1082)	2007-003529-26	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1083)	2007-003548-32	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1084)	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
(1085)	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 E3
(1086)	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
(1087)	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)
(1088)	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
(1089)	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
(1090)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1091)	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 E3
(1092)	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 diabetesmellitus 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
(1093)	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
(1094)	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1095)	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
(1096)	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
(1097)	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 E3
(1098)	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
(1099)	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
(1100)	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 E2
(1101)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1102)	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
(1103)	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
(1104)	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
(1105)	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 E2
(1106)	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
(1107)	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
(1108)	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-	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
		bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
(1109)	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 E3
(1110)	2013-003356-21	A phase IIa, dose-finding, double-blind, placebo-controlled, double-dummy,randomized, eightfold cross-over study to investigate the glucose loweringeffects of dextromethorphan alone or in combination with sitagliptin insubjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) after an oral glucose tolerancetest. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1111)	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
(1112)	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 nächtli-cher 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
(1113)	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 4-98 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 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P024

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin (Dosis mindestens 1.500 mg/Tag) waren die primären Studienziele 1) Bewertung der Wirksamkeit einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid auf den HbA1c-Wert nach 52 Wochen 2) Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid. Die weiteren Studienziele waren die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid nach 52 und 104 Wochen auf 1. die Nüchternplasmaglukose (FPG, fasting plasma glucose) 2. die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse 3. das Körpergewicht 4. Indizes der Insulinsekretion, abgeleitet aus C-Peptid-, Insulin- und Glukoseprofilen nach Nahrungsaufnahme, erhoben in einer Subgruppe von Patienten, die eine Testmahlzeit zu sich nahmen. Ein zusätzliches exploratorisches Studienziel war die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin nach 12 und nach 24 Wochen im Vergleich mit Glipizid auf eine Veränderung des Appetits. Die primären Studienhypothesen waren: 1. Nach einer Behandlung über 52 Wochen ist die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die Sitagliptin erhalten haben, nichtunterlegen gegenüber der Veränderung bei Patienten, die Glipizid erhalten haben. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. Die sekundären Studienhypothesen waren: 1. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glipizid eine niedrigere Inzidenz an hypoglykämischen Ereignissen sowie 2. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glipizid eine geringere Gewichtszunahme gegenüber dem Ausgangswert zur Folge haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Aktivkontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie. Geeignete Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 im Verhältnis 1:1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder Glipizid (5 - 20 mg pro Tag).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	Bestimmungen der kapillaren Blutglukose (“Fingerstick”-Glukose) in den Studienzentren während der doppelblinden Studienphase.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1 (Screening-Visite)** a. Der Patient leidet an Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM). b. Der Patient ist ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt. c. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu. d. Die Patientin ist nicht schwanger und stillt nicht und plant für die Dauer der Studie und der Nachbeobachtungsphase nach der Studie keine Schwangerschaft. e. Das Eintreten einer Schwangerschaft beim Patienten is hochgradig unwahrscheinlich. f. Der Patient erhält gegenwärtig eine Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 10 % auf. ODER Der Patient passt in eine der folgenden vier Kategorien und wird nach Einschätzung des Prüfarztes und unter Berücksichtigung seiner gegenwärtigen Ernährungsgewohnheiten, Therapie und des HbA1c-Wertes bei **Visite 1/Screening-Visite** bei **Visite 3** vermutlich das Einschlusskriterium HbA1c ≥ 6,5 % und ≤ 10 % erreichen (nach stabiler Einstellung auf eine Metformin-Monotherapie mit einer Dosis von mindestens 1.500 mg/Tag). 1) Der Patient erhält gegenwärtig eine Metformin-Monotherapie in einer Dosis ≥ 1.500 mg/Tag und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert > 10 % auf. 2) Der Patient erhält gegenwärtig eine Metformin-Monotherapie in einer Dosis <1.500 mg/Tag oder eine Monotherapie mit einem anderen oralen Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert ≥6,5 % auf. 3) Der Patient erhält gegenwärtig Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert ≥ 5,5 % und ≤ 10 % auf. 4) Der Patient erhält kein Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert > 7,5 % auf. **Bei Visite 3 (2 Wochen vor Randomisierung)** g. HbA1c ≥ 6,5 % und ≤ 10 %, gemessen bei **Visite 3** oder in den zwei Wochen zuvor. **Bei Visite 4** h. Der Patient zeigt eine Compliance ≥ 75 % mit der Placebo-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		behandlung während der Run-in Phase-Phase. **<u>Ausschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1** <u>Glukosemetabolismus und Kriterien für eine Behandlung</u> a. Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose in der Anamnese. b. Insulinbedarf in den vergangenen 8 Wochen. c. Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegen- über Sulfonylharnstoffen und Biguaniden. <u>Patienten, die bestimmte Therapien benötigen</u> d. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion e. Medikation zur Körpergewichtsreduktion f. Kortikosteroide g. Immunosuppressiva/Immunmodulatoren h. in den vergangenen 30 Tagen chirurgischer Eingriff durchgeführt oder eine größere Operation geplant i. in den vergangenen 8 Wochen eine Studienmedikation erhalten <u>Begleiterkrankungen von Organen und Systemen</u> j. Serum-ALT oder -AST über dem 2-fachen des oberen Normbereichs k. Serumkreatinin ≥ 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen **oder** geschätzte Kreatinin-clearance < 60 ml/min l. Mehr als 0,5 mg Albumin pro mg Kreatinin im Urin auf m. Triglyzeridwert (TG) > 600 mg/dl (6,78 mmol/l) n. TSH < 0,100 µU/ml bzw. > 15 µU/ml o. TSH ≥ 6 µU/ml, jedoch ≤ 15 µU/ml und Patient ist nicht bereit, eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen zu beginnen bzw. anzupassen, um bei **Visite 3** ein TSH > 6 µU/ml zu vermeiden. p. Zirrhose, aktive Lebererkrankung oder symptomatische Erkrankung der Gallenblase. q. Chronischen Myopathie oder progressive neurologische oder neuromuskuläre Erkrankung r. Akutes Koronarsyndrom, Eingriff an den Koronararterien, Schlaganfall oder transiente ischämische neurologische Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten s. Neue Anzeichen oder sich verstärkende Symptome einer koronaren Herzkrankheit. in den vergangenen 3 Monaten t. Schwere periphere vaskuläre Erkrankung. u. Behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz **oder** Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		v. Der Patient ist HIV-positiv. w. Klinisch bedeutsame hämatologische Erkrankung x. Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte **Weitere Kriterien** y. Der Patient weist einen BMI < 20 kg/m^2 oder > 43 kg/m^2 auf. z. Der Patient ist nicht gewillt, sich an Einschränkungen bezüglich des Alkoholkonsums zu halten. aa. Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 3 Jahren. bb. Beim Patienten liegen andere Umstände oder Behandlungen vor, die nach Meinung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors des Studiensponsors ein Risiko für den Patienten darstellen könnten oder bei denen eine Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre. cc. Eingeschränkte Geisteskraft oder andere Gründe, die ein Befolgen der Studienanforderungen erschweren. dd. Positiver Schwangerschaftstest. **Bei Visite 2** ee. Der Patient ist männlich mit einem Hämoglobin < 11 g/dl (110 g/l) bzw. weiblich mit einem Hämoglobin < 10 g/dl (100 g/l). ff. Der Patient leidet nach Einschätzung des Prüfarztes an Typ-1-Diabetes, bestätigt durch ein C-Peptid ≤ 0,8 ng/ml (0,26 nmol/l). gg. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose FPG > 270 mg/dl (14,99 mmol/l). • hh. Virushepatitis (Hepatitis B oder C) ii. Klinisch signifikante Anomalität des EKGs, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten einem erhöhten Risiko durch die Studienteilnahme aussetzen würde oder die darauf hinweist, dass bei **Visite 1** die Ausschlusskriterien "r", "s" oder "u" erfüllt sind. **Bei Visite 3** jj. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose > 270 mg/dl (14,99 mmol/l). ll. Wiederholungsmessung TSH > 6 µU/ml. mm. Der Patient erhält Schilddrüsenhormone und die Dosis ist nicht über mindestens 5 Wochen vor **Visite 3** stabil. nn. Wiederholungsmessung TG > 600 mg/dl. oo. Systolischer Blutdruck > 165 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 95 mm Hg. pp. Positiver Schwangerschaftstest. **Bei Visite 4** qq. Fingerstick-Glukose < 110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder > 270 mg/dl (14,99 mmol/l). rr. Positiver Schwangerschaftstest. ss. Veränderungen der lipidsenkenden Medikation in den 4 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vor **Visite 4** tt. Klinisch signifikante Veränderungen von Laborwerten oder EKG, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten einem erhöhten Risiko durch die Studienteilnahme aussetzen. uu. Neue oder Veränderungen bekannter medizinische/r Umstände, es entwickelten sich pathologische Laborwerte oder der Patient benötigte während der Run-in Phase-Phase eine neue Behandlung oder Medikation, die jeweils zuvor beschriebene Ausschlusskriterien verletzen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	178 Studienzentren in 36 Länder (USA, Puerto Rico, Hongkong, Neuseeland, Österreich, Kolumbien, Peru, Finnland, Australien, Litauen, Ungarn, Belgien, Polen, Norwegen, Schweiz, Argentinien, Mexiko, Spanien, Malaysia, Großbritannien, Südafrika, Brasilien, Tschechien, Schweden, Taiwan, Chile, Singapur, Dänemark, Frankreich, Philippinen, Kroatien, Italien, Türkei, Niederlande, Portugal, Deutschland)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Wash out & dose-stable period (Metformin-Monotherapie ≥ 1500 mg/Tag): ≥ 6 Wochen Placebo-Run-in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 104 Wochen Metformin in einer Dosis von mindestens 1.500 mg/Tag in Kombination mit Sitagliptin 100 mg/Tag (orale Einzeldosis) oder mit Glipizid 5–20 mg/Tag Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis 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. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.
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	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 52. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: - FPG - Nüchtern-Proinsulin - Nüchterninsulin - Verhältnis von Nüchtern-Proinsulin zu Nüchterninsulin - HOMA-β

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- HOMA-IR - QUICKI Erreichen der HbA1c-Zielwerts nach 52 und 104 Wochen (<6,5 % bzw. < 7,0 %) Untergruppe von Patienten, die eine standardisierte Testmahlzeit in den Wochen 52 und 104 erhielt: Veränderungen zur Ausgangssituation der Nüchtern- und der postprandialen (2 h) Konzentrationen von Blutzucker, Insulin und C-Peptid, des Anstiegs des Blutzuckers nach 2 h im Vergleich zum Nüchternwert vor der Testmahlzeit, und von Blutzucker-, Insulin- und C-Peptid-Gesamt-AUC sowie -AUC-Anstieg im Vergleich zum Wert zu Beginn der Mahlzeit errechnet. Bestimmt wurde auch die Veränderung des Verhältnisses der Insulin-AUC zur Blutzucker-AUC im Vergleich zum Ausgangswert. **Sicherheitszielkriterien** - Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.- Unerwünschte Ereignisse - Körpergewicht, - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Laborparameter - Hüftumfang - Vitalzeichen - EKG **Qualitätssicherung der Daten** Weltweit vom Studiensponsor durchgeführte klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, wie sie von Firmen- und Abteilungs-SOPs (Standard Operating Procedures) festgelegt werden. Qualitätskontrollmaßnahmen sind integraler Bestandteil sämtlicher klinischer Studienaktivitäten und werden von den Mitarbeitern ausgeführt, die für die tatsächliche Studiendurchführung verantwortlich sind. Zu diesen Maßnahmen gehören unter anderem On-Site-Monitoring, Berichten unerwünschter Ereignisse, Überprüfung klinischer Studiendaten der Patienten und entsprechender Datenbanken sowie der Review klinischer und regulatorischer Dokumente. Maßnahmen der Qualitätssicherung werden organisatorisch unabhängig von der Qualitätskontrolle durchgeführt. Im Rahmen eines etablierten und umfassenden Programms führt die Abteilung für Qualitätssicherung regelmäßig Audits der angewendeten Qualitätskontrollmaßnahmen durch, um ein Einhalten der entsprechenden Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie von Firmenrichtlinien und -prozeduren sicherzustellen. Solche Audits umfassen unter anderem eine Bewertung der Effizienz von Monitoring, Datenmanagement, Berichten unerwünschter Ereignisse und des Reviews klinischer und regulatorischer Dokumente.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für die Studie wurden Prüfarzttreffen durchgeführt, um alle Studienmaßnahmen und die Verantwortlichkeiten der Prüfer nach GCP vorzustellen. Bei jedem Treffen wurde die Studiendurchführung erklärt und es wurden Anweisungen bereitgestellt, um die Genauigkeit und Konsistenz der Datenerhebung sicherzustellen. Ein Zentrallabor wurde eingesetzt, um die Analysen der Laborwerte in allen Studienzentren zu vereinheitlichen. Darüber hinaus wurde auch ein zentrales Diagnosezentrum für die Auswertung der EKGs verwendet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fallzahl von 500 Patienten pro Studienarm: - Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 in der Per-Protocol-Population. - Die Gruppengröße von 375 Patienten führt zu einer Power von > 96 %, um für eine Grenze von Δ(HbA1c) = 0,3 % und einer Standardabweichung von 1,1 % Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Unterschied zwischen Sitagliptin und Glipizid maximal 0,2 % beträgt. - Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 25 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der primäre Studienzeitpunkt war nach 52 Wochen. Die Auswertung zu diesem Zeitpunkt umfasste alle primären und sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitszielkriterien, um einen Studienbericht für die Zulassungsunterlagen zu erstellen. Patienten sowie Personal am Studienzentrum blieben hinsichtlich der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet bis alle Patienten die Studie beendet hatten (Woche 104). Gründe, die zum Studienabbruch führten konnten: a. Patient zieht die Einwilligung zurück oder verlangt den Abbruch der Studienteilnahme. b. Hypoglykämie c. Hyperglykämie d. Erhöhung von ALT/AST, wie im Prüfplan definiert e. Serumkreatinin konsistent ≥1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Frauen bzw. geschätzte Kreatininclearance < 60 ml/min f. Medikation, die im Prüfplan als nicht zulässig klassifiziert ist. g. Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, bei dem der Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. h. Schwangerschaft. i. Jeder medizinische Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderungen des Prüfplans durch den Patienten nicht erlauben. Wenn ein Patient die Einnahme der Studienmedikation abbrach,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde eine sogenannte Studienabbruch-Visite (Discontinuation Visit) durchgeführt.
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)	In dieser Studie war keine Stratifizierung vorgesehen.
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	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten sequenziell die nächste im Studienzentrum verfügbare Allokationsnummer und begannen die doppelblinde Behandlungsphase, mit Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu Sitagliptin 100 mg oder zu Glipizid 5 mg. Der Allokationsplan wurde per Computer generiert; die Allokationsnummern wurden den Patienten mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Zuteilung der Allokationsnummern erfolgte bei **Visite 3/Tag 1**. Jeder Studienteilnehmer konnte nur eine einzige Allokationsnummer erhalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfärzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die Allokationsnummern (AN) des Patienten mitgeteilt. Die Fläschchen 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?	Patienten sowie Personal am Studienzentrum blieben hinsichtlich der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet bis alle Patienten die Studie beendet hatten (Woche 104). Das Personal des Studiensponsors blieb gegenüber der Gruppenzuordnung bis Woche 52 verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte, maskierte Zuordnung der 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	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** <u>Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 52:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und HbA1c-Ausgangswert. - A priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach Woche 52: $\delta = 0{,}3$ % - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: All Patients Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Primärer Analysezeitpunkt: 52 Wochen. - Sekundärer Analysezeitpunkt: 104 Wochen. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** <u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Verhältnis von Nüchtern-Proinsulin zu Nüchterninsulin, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI:</u> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (kein Antidiabetikum, orale Monotherapie, orale Kombinationstherapie mit Metformin) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: All Patients Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen <u>Erreichen des HbA1c-Zielwerts (< 6,5 % bzw. < 7,0 %):</u> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population (PP-Population) - Sekundäre Analysepopulation: All Patients Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen. **Sicherheitszielkriterien** <u>Symptomatische Hypoglykämien:</u> - Hazard Ratios mittels komplementärer Log-Log-Regressionsmodelle mit zufälligen Effekten für den 52-Wochenzeitraum berechnet (wurden vor Entblindung der Daten am 19.05.2006 in Analyseplänen konfirmatorisch festgelegt). - Analysepopulation: All Patients as Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen <u>Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen: - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils; - Analysepopulation: All Patients as Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: Körpergewicht, Laborparameter, Hüftumfang, Vitalzeichen, EKG: - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (kein Antidiabetikum, orale Monotherapie, orale Kombinationstherapie mit Metformin) und 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). - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori definierte Subgruppenanalysen für das Zielkriterium Symptomatische Hypoglykämien nach Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) und Geschlecht**.**
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 27am Ende des Dokuments.
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** - 588 Patienten wurden randomisiert - 576 Patienten erhielten Sitagliptin - Per-Protocol-Population: 382 Patienten (52 Wochen); 248 Patienten (104 Wochen) - All Patients Treated-Population: 576 Patienten - All Patients as Treated-Population: 576 Patienten **Behandlungsgruppe Glipizid (5-20 mg)** - 584 Patienten wurden randomisiert - 559 Patienten erhielten Glipizid - Per-Protocol-Population: 411 Patienten (52 Wochen); 256 Patienten (104 Wochen) - All Patients Treated-Population: 559 Patienten - All Patients as Treated-Population: 584 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene oder ausgeschlossene Patienten nach 104 Wochen: **Behandlungsgruppe Sitagliptin (100 mg)** - Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 25) - Unerwünschtes Laborereignis (N = 10) - Mangelnde Wirksamkeit (N = 180)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Fehlende Follow-up Daten (N = 25) - Patient verzogen (N = 6) - Widerruf der Einwilligung (N = 28) - Abbruchkriterien lt. Prüfplan (N = 29) - Verletzung des Prüfplans (N = 13) - Prüfzentrum geschlossen (N = 2) - Abbruch aus anderen Gründen (N = 15) **Behandlungsgruppe Glipizid (5-20 mg)** - Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 29) - Unerwünschtes Laborereignis (N = 7) - Mangelnde Wirksamkeit (N = 162) - Fehlende Follow-up Daten (N = 15) - Patient verzogen (N = 2) - Widerruf der Einwilligung (N = 38) - Abbruchkriterien lt. Prüfplan (N = 30) - Verletzung des Prüfplans (N = 12) - Prüfzentrum geschlossen (N = 2) - Abbruch aus anderen Gründen (N = 23)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 26. Oktober 2004 in die Studie eingeschlossen. Am 15. Mai 2007 verließ der letzte Patient die Studie. Eine telefonische Nachkontrolle wurde 14 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation vorgenommen, um eventuelle Unerwünschte Ereignisse abzufragen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AN:Allokationsnummern; ANCOVA: Analysis of Covariance; APT: All Patients Treated; APaT: All Patients as Treated; AST Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area Under the Curve; BMI: Body Mass Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EKG: Elektrokardiogramm; FPG: Fasting plasma glucose; GCP: Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis); Praxis; HbA1c: Hämoglobin A1c; HIV Humanes Immundefiziens-Virus; HOMA-β: Homeostatic Model Assessment β-Cell Function; HOMA-IR Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance; IVRS Interactive Voice Response System; NYHA: New York Heart Association; QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; SOP: Standard Operating Procedures; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TG: Triglyzeridwert; TSH Thyreoidea-stimulierendes Hormon

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

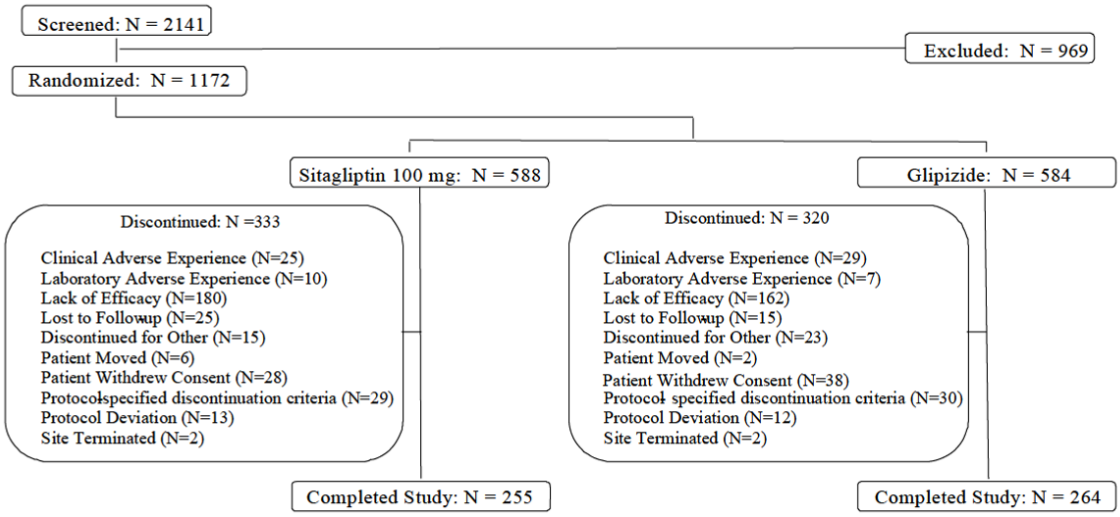


Abbildung 27: Flow-Chart zur Studie P024

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P803

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin (Dosis mindestens 1.500 mg/Tag) waren die primären Studienziele: 1) Bewertung der Wirksamkeit einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid auf den HbA1c-Wert nach 30 Wochen. 2) Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid. Die sekundären Studienziele waren die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid auf 1. die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse 2. das Körpergewicht 3. die Nüchternplasmaglukose (FPG, fasting plasma glucose) 4. den Anteil der Patienten, die HbA1c-Zielwerte erreichen (< 6,5 %; < 7,0 %). Die primären Studienhypothesen waren: 1. 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. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. Die sekundären Studienhypothesen waren: 1. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glimepirid eine niedrigere Inzidenz an hypoglykämischen Ereignissen zur Folge haben. 2. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glimepirid eine geringere Gewichtszunahme gegenüber dem Ausgangswert zur Folge haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Aktivkontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Geeignete Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 im Verhältnis 1:1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder Glimepirid (1 - 6 mg pro Tag).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Bei der Auswertung des Anteils der Patienten, die in Woche 30 die HbA1c-Zielwerte erreichten, wurden außer der Berechnung der Odds Ratios mithilfe der logistischen Regression zusätzlich die 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) für die Unterschiede der Häufigkeiten und die relativen Risiken nach der Methode von Miettinen und Nurminen bzw. mit dem Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH-)Test berechnet. • Zusätzlich zur geplanten Auswertung der EQ-5D-Ergebnisse in der PP-Population wurde auch eine Auswertung in der FAS-Population durchgeführt. • Subgruppenauswertungen nach Rasse wurden für die Kategorien weiß, schwarz, asiatisch und andere durchgeführt, d.h. die Kategorie hispanisch entfiel, da diese als ethnische Zugehörigkeit anstelle von Rasse dokumentiert wurde. Der Prüfplan versäumte versehentlich die Berücksichtigung des Interaktionsfaktors Studienland im RM-ANCOVA-Modell. Der Faktor Studienland wurde in die Auswertung aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1 (Screening-Visite)** 1. Der Patient leidet an T2DM. 2. Der Patient ist ≥ 18 Jahre alt. 3. Der Patient erhält, bei unzureichender Blutzuckereinstellung (HbA1c ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %), eine stabile Dosis Metformin und wird diese voraussichtlich auch beibehalten (mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 12 Wochen). 4. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu. 5. Das Eintreten einer Schwangerschaft beim Patienten is hochgradig

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unwahrscheinlich. 6. Der Patient ist männlich oder eine Frau, bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist. **Bei Visite 3** 7. Der Patient zeigt eine Compliance ≥ 85 % mit den einfachblinden Placebotabletten während der Run-in Phase. **Ausschlusskriterien:** **Bei Visite 1** Glukosemetabolismus und Kriterien für eine Behandlung 1. Typ-1-Diabetes mellitus oder Keto-azidose in der Anamnese. ODER Der Patient leidet nach Einschätzung des Prüfarztes an Typ-1-Diabetes, bestätigt durch ein C-Peptid < 0,7 ng/ml (< 0,23 nmol/l). 2. **Insulinbedarf** in den vergangenen 12 Wochen Insulin. Patienten, die bestimmte Therapien benötigen 3. Innerhalb der vergangenen 12 Wochen: DPP-4-Inhibitor, einem Sulfonylharnstoff, einem Meglitinid, Biguaniden außer Metformin, α-Glukosidaseinhibitoren, GLP-1-Mimetika (z. B. Exenatid), PPARγ-Agonisten oder Insulin. 4. Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber beliebigen Sulfonylharnstoffen 5. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion 6. Medikation zur Körpergewichtsreduktion 7. Kortikosteroide 8. Immunosuppressiva/Immunmodulatoren 1. in den vergangenen 30 Tagen chirurgischer Eingriff durchgeführt oder eine größere Operation geplant. 2. in den vergangenen 8 Wochen eine Studienmedikation erhalten Begleiterkrankungen von Organen und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Systemen 3. Serum-ALT oder -AST über dem 2-fachen des oberen Normbereichs 4. Serumkreatinin ≥ 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen **oder** geschätzte Kreatinin-clearance < 60 ml/min 5. unzureichend eingestellter Hypertonus (d.h. systolischer Blutdruck > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 90 mm Hg). 6. Triglyzeridwert (TG) > 500 mg/dl (5,65 mmol/l) auf. 7. TSH außerhalb des Normalbereichs des Labors 8. Der Patient hat eine Zirrhose oder eine aktive Lebererkrankung (außer einer Fettleber). 9. Akutes Koronarsyndrom, Eingriff an den Koronararterien, Schlaganfall oder transiente ischämische neurologische Erkrankung in den vergangenen 12 Wochen 10. Schwere periphere vaskuläre Erkrankung. 11. Behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz oder es liegen lt. offiziellem Labelling im Studienland andere Kontraindikationen für die Anwendung von Metformin vor. 12. Der Patient ist HIV-positiv. 13. Der Patient leidet an einer klinisch bedeutsamen hämatologischen Erkrankung. 14. Positiver Schwangerschaftstest. Der Patient hat eine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte. **Bei Visite 2 (2 Wochen vor Randomisierung)** 15. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder > 240 mg/dl (13,33 mmol/l)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bei Visite 3 16. Der Patient weist im Zentrum eine Fingerstick-Glukose < 110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder > 240 mg/dl (13,33 mmol/l) auf. 17. Positiver Schwangerschaftstest. **Weitere Kriterien** 18. Der Patient weist einen Body Mass Index (BMI) < 20 kg/m^2 oder > 40 kg/m^2 auf. 19. Der Patient ist nicht gewillt, sich an Einschränkungen bezüglich des Alkoholkonsums zu halten. 20. 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. 21. Beim Patienten liegen andere Umstände oder Behandlungen vor, die nach Meinung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors des Studiensponsors ein Risiko für den Patienten darstellen könnten oder bei denen eine Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre. 22. Eingeschränkte Geisteskraft oder andere Gründe, die ein Befolgen der Studienanforderungen erschweren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	109 Studienzentren in 22 Länder (Schweiz, Kolumbien, Panama, Costa Rica, Dänemark, Österreich, Deutschland, Peru, Republik Korea, Frankreich, Italien, Spanien, Guatemala, Brasilien, Neuseeland, Chile, Malaysia, Indien, Polen, Ecuador, Mexiko, Großbritannien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Placebo-Run-in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 30 Wochen Metformin in einer Dosis von mindestens 1.500 mg pro Tag (orale Einzeldosis) in Kombination mit Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder mit Glimepirid (1 - 6 mg pro Tag) Um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren, wurde mit Glimepirid 1 mg/Tag begonnen. Dosiserhöhungen erfolgten im Ermessen des Studienarztes entsprechend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		seinem üblichen Vorgehen vor dem Hintergrund internationaler Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden. Patienten, bei denen unter Glimepirid 1 mg weiterhin hypoglykämische Episoden auftraten, sollten die Behandlung mit Glimepirid/Glimepirid-Placebo unterbrechen. Patienten, bei denen Hypoglykämien auftraten, konnten ohne Glimepirid/Glimepirid-Placebo in der Studie verbleiben, solange keine Abbruchkriterien erfüllt waren. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Glimepirid/Glimepirid-Placebo sollte die Dosiserhöhung nicht über die Dosis hinaus erfolgen, bei der ursprünglich die Hypoglykämie aufgetreten war.
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	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30: - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) - FPG - Triglyzeride (mg/dl) - LDL-C (mg/dl) - HDL-C (mg/dl) - Total Cholesterol (mg/dl) - Non-HDL-C (mg/dl) - Triglyzerid/HDL-C Verhältnis Erreichen der HbA1c-Zielwerts nach 30 Wochen(< 6,5 % bzw. < 7,0 %) **Sicherheitszielkriterien** - Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.- Unerwünschte Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Qualitätssicherung der Daten Weltweit vom Studiensponsor durchgeführte klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, wie sie von Firmen- und Abteilungs-SOPs (Standard Operating Procedures) festgelegt werden. Qualitätskontrollmaßnahmen sind integraler Bestandteil sämtlicher klinischer Studienaktivitäten und werden von den Mitarbeitern ausgeführt, die für die tatsächliche Studiendurchführung verantwortlich sind. Zu diesen Maßnahmen gehören unter anderem On-Site-Monitoring, Berichten unerwünschter Ereignisse, Überprüfung klinischer Studiendaten der Patienten und entsprechender Datenbanken sowie der Review klinischer und regulatorischer Dokumente. Maßnahmen der Qualitätssicherung werden organisatorisch unabhängig von der Qualitätskontrolle durchgeführt. Im Rahmen eines etablierten und umfassenden Programms führt die Abteilung für Qualitätssicherung regelmäßig Audits der angewendeten Qualitätskontrollmaßnahmen durch, um ein Einhalten der entsprechenden Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie von Firmenrichtlinien und -prozeduren sicherzustellen. Solche Audits umfassen unter anderem eine Bewertung der Effizienz von Monitoring, Datenmanagement, Berichten unerwünschter Ereignisse und des Reviews klinischer und regulatorischer Dokumente. Ein Prüfarzttreffen wurde durchgeführt, um alle Studienmaßnahmen und die Verantwortlichkeiten der Prüfer nach GCP vorzustellen. Bei diesem Treffen wurde die Studiendurchführung erklärt und es wurden Anweisungen bereitgestellt, um die Genauigkeit und Konsistenz der Datenerhebung sicherzustellen. Ein Zentrallabor wurde eingesetzt, um die Analysen der Laborwerte in allen Studienzentren zu vereinheitlichen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienstart.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fallzahl von 525 Patienten pro Studienarm: - Primäres Zielkriterium: Veränderung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in Woche 30 in der Per-Protocol-Population. - Die Gruppengröße von 425 Patienten führt zu einer Power von mindestens 90 %, um für eine Grenze von Δ(HbA1c) = 0,4 % und einer Standardabweichung von 0,9 % Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Unterschied zwischen Sitagliptin und Glimepirid maximal 0,2 % beträgt. - Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 15–20 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie waren keine Zwischenauswertungen vorgesehen. Gründe, die zum Studienabbruch führten konnten: a. Widerruf der Einwilligung oder Patient verlangt den Abbruch der Studienteilnahme. b. Hypoglykämie c. Hyperglykämie d. Erhöhung von ALT/AST, wie im Prüfplan definiert e. Serumkreatinin konsistent ≥ 1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Frauen bzw. geschätzte Kreatininclearance < 60 ml/min f. Patient benötigt eine Medikation, die im Prüfplan als nicht zulässig klassifiziert ist g. Schwangerschaft h. Jeder medizinische Zustand, bei dem Metformin lt. offiziellem Labelling im Studienland kontraindiziert ist. i. Jeder medizinische Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderungen des Prüfplans durch den Patienten nicht erlauben. Wenn ein Patient die Einnahme der Studienmedikation abbrach, wurde eine sogenannte Studienabbruch-Visite (Discontinuation Visit) durchgeführt.
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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Studienland stratifiziert
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	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten sequenziell die nächste im Studienzentrum verfügbare Allokationsnummer und begannen die doppelblinde Behandlungsphase, mit Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu Sitagliptin 100 mg oder zu Glimepirid 1 mg. Der Allokationsplan wurde per Computer generiert; die Allokationsnummern wurden den Patienten mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Patienten wurden nach Studienland stratifiziert. Die Zuteilung der Allokationsnummern erfolgte bei **Visite 3/Tag 1**. Jeder Studienteilnehmer konnte nur eine einzige Allokationsnummer erhalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfärzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patienten mitgeteilt. Die Fläschchen 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?	Patienten und Personal am Studienzentrum sowie das Personal des Studiensponsors waren während der Studienphase gegenüber der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Patienten sichergestellt sowie dadurch, dass die Medikation, die an die Behandlungsgruppen verteilt wurde, 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	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** <u>Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30:</u> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland), und HbA1c-Ausgangswert. - A priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach 30 Wochen: $\delta = 0{,}4$ % - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** <u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30: Visuelle Analogskala des EQ-5D, FPG, Triglyzeride (mg/dl), LDL-C (mg/dl), HDL-C (mg/dl), Total Cholesterol (mg/dl), Non-HDL-C (mg/dl), Triglyzerid/HDL-C Verhältnis:</u> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. <u>Erreichen des HbA1c-Zielwerts nach 30 Wochen (< 6,5 % bzw. < 7,0 %)</u> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. **Sicherheitszielkriterien** <u>Symptomatische Hypoglykämien:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Deskriptive Darstellung des relativen Anteils - Hazard Ratios mittels komplementärer Log-Log-Regressionsmodelle mit zufälligen Effekten für den 52-Wochenzeitraum berechnet (wurden vor Entblindung der Daten am 06.11.2009 in Analyseplänen konfirmatorisch festgelegt). - Analysepopulation: All Patients as Treated-Population (APaT-Population). <u>Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen:</u> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils - Analysepopulation: All Patients as Treated-Population (APaT-Population). <u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: Körpergewicht, Laborparameter, Vitalzeichen:</u> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und 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).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori definierte Subgruppenanalysen: Veränderung des HbA1c-Wertes - Land - HbA1c-Ausgangswert (< oder ≥ Median) - Geschlecht - Rasse (weiß, schwarz, asiatisch oder andere) - Ethnische Gruppe (Hispanisch/Latino oder nicht) - Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Body Mass Index (Ausgangswert): > oder ≤ Median - Zeit seit der Diagnose eines Diabetes: > oder ≤ mediane Zeit seit der Diagnose eines Diabetes bei Studienbeginn Symptomatische Hypoglykämien - Geschlecht Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 28 am Ende des Dokuments.
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** - 516 Patienten wurden randomisiert - 516 Patienten erhielten Sitagliptin - Per-Protocol-Population: 443 Patienten - Full-Analysis-Set-Population: 509 Patienten - All Patients as Treated-Population: 516 Patienten **Behandlungsgruppe Glimepirid** - 519 Patienten wurden randomisiert - 518 Patienten erhielten Glimepirid - Per-Protocol-Population: 436 Patienten - Full-Analysis-Set-Population: 509 Patienten - All Patients as Treated-Population: 518 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene oder ausgeschlossene Patienten nach 30 Wochen: **Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg** - Unerwünschtes Ereignis (N = 11) - Mangelnde Wirksamkeit (N = 5) - Fehlende Follow-up Daten (N = 9) - Entscheidung des Prüfarztes (N = 3) - Verletzung des Prüfplans (N = 2) - Studienabbruch durch Patient (N = 11) - Abbruch aus anderen Gründen (N = 7) **Behandlungsgruppe Glimepirid** - Unerwünschtes Ereignis (N = 3) - Mangelnde Wirksamkeit (N = 4)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Fehlende Follow-up Daten (N = 9) - Entscheidung des Prüfarztes (N = 4) - Verletzung des Prüfplans (N = 3) - Studienabbruch durch Patient (N = 16) - Abbruch aus anderen Gründen (N = 12)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 3. Juni 2008 in die Studie eingeschlossen. Am 27. Oktober 2009 verließ der letzte Patient die Studie. Eine telefonische Nachkontrolle wurde 14 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation vorgenommen, um eventuelle Unerwünschte Ereignisse abzufragen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AN:Allokationsnummern; ANCOVA: Analysis of Covariance; APT: All Patients Treated; APaT: All Patients as Treated; AST Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CMH-Test: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität); FAS: Full Analsis Set; FPG: Fasting plasma glucose; GCP: Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis); GLP-1: Glucagon-like-Peptide 1, Inkretinhormon; HbA1c: Hämoglobin A1c; HDL-C: High-density lipoprotein – cholesterol; HIV Humanes Immundefiziensvirus; IVRS Interactive Voice Response System; KI: Konfidenz Intervall; LDL-C: Low-density lipoprotein – cholesterol; PP: Per Protocol; PPARγ-Agonisten: Peroxisome Proliferator Activated Receptor delta Agonisten; QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; RM-ANCOVA Modell: Repeated Measures Analysis of covariance SOP: Standard Operating Procedures; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus TG: Triglyzeridwert; TSH Thyreoidea-stimulierendes Hormon

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

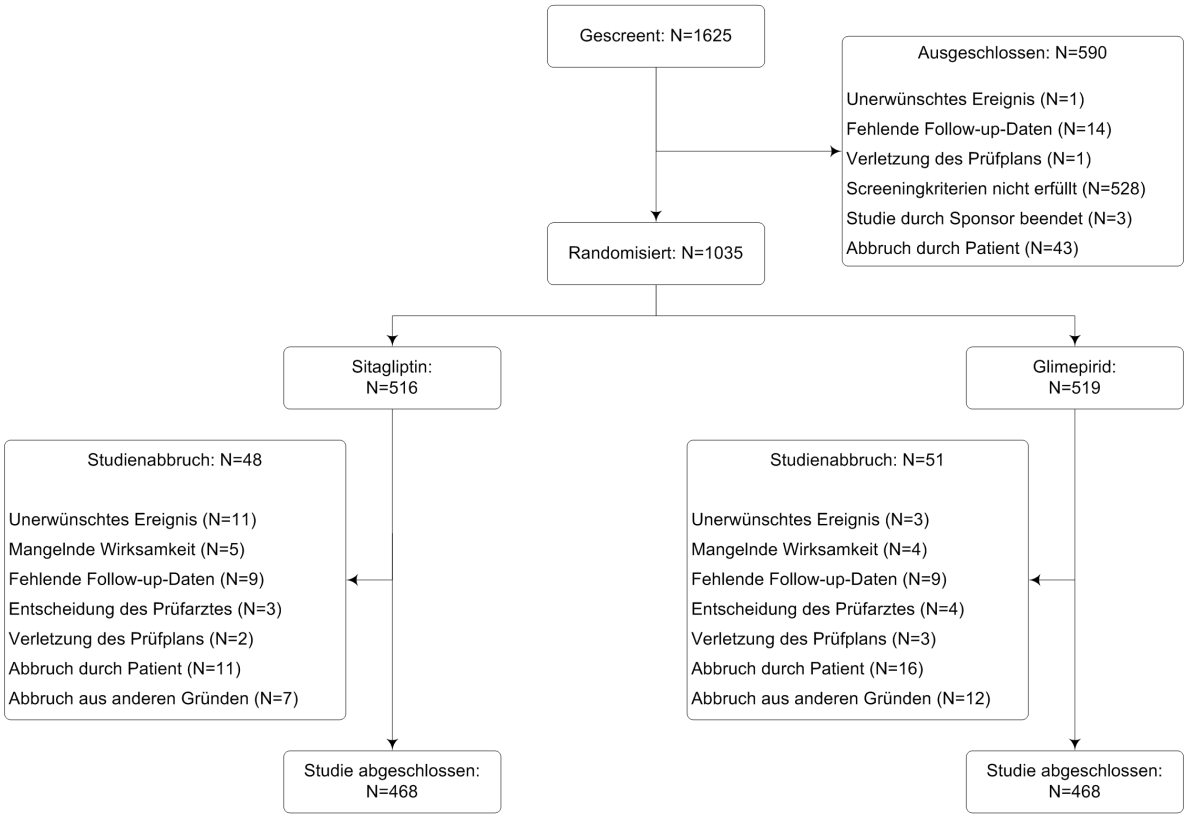


Abbildung 28: Flow-Chart zur Studie P803

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HARMONY 3[20]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Albiglutid in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin plus Sitagliptin oder Metformin plus Glimepirid oder Metformin plus Placebo, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. **Primäres Studienziel:** Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 104. **Sekundäre Studienziele** (zu definierten Zeitpunkten): − Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf − Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert bis Woche 104 − Weitere Messgrößen zur Blutzuckerkontrolle: o Nüchternblutzucker im zeitlichen Verlauf o Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall o Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 6,5 %, < 7,0 %, und < 7,5 % − Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Parallelgruppen Studie Zuteilungsverhältnis: 3:3:3:1 (Albiglutid : Sitagliptin : Glimepirid : Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Originalprotokoll (vom 8. Dezember 2008) wurde einmal geändert. Protokolländerung 01 (vom 7. August 2009) diente zur Klärung von Abschnitten des Protokolls und zur genaueren Definition von Aktivitäten im Rahmen der Studie. Änderungen bezüglich der Ein-/Ausschlusskriterien: Metformin konnte nicht nur als nicht-retardiertes sondern auch als retardiertes Metformin eingenommen werden (da sich in Studien eine ähnliche Wirksamkeit bei einer vergleichbaren Gesamtdosis sowie ähnlicher oder verbesserter Toleranz gezeigt hat)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** − Patienten (nicht schwanger oder stillend) ≥ 18 Jahre mit diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckerkontrolle während ihrer aktuellen Metforminbehandlung unzureichend war

[20] Die Referenz des CONSORT-Statements lautet: GlaxoSmithKline (GSK). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Albiglutid (Eperzan®). Modul 4 B. Stand: 29.09.2014. Zugriff am: 19.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-660/2014-09-29_Modul4B_Albiglutid.pdf. Das CONSORT-Statement wurde an einigen Stellen adaptiert.

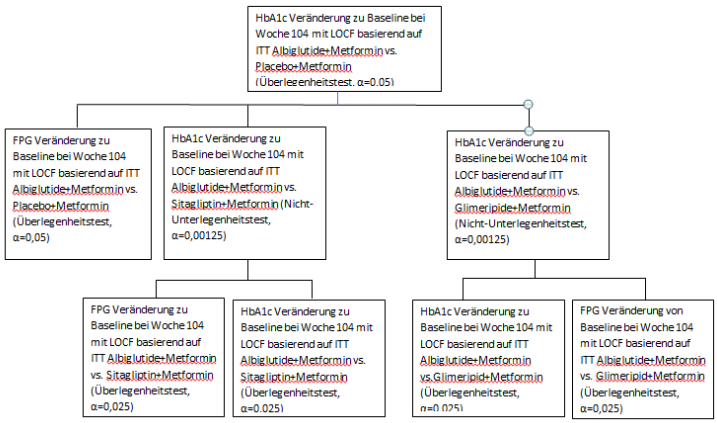
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Studienteilnehmer mussten seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening Metformin und seit mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosis von ≥ 1.500 mg nicht-retardiertes Metformin erhalten haben – Testpersonen mit einer dokumentierten maximal tolerierten Metformin-Dosis < 1.500 mg konnten ebenfalls eingeschlossen werden, wenn diese Dosis seit mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung stabil war – Innerhalb der 3 Monate vor dem Screening sollte kein Proband länger als 7 aufeinanderfolgende Tage irgendein antidiabetisches außer Metformin erhalten haben – BMI ≥ 20 kg/m^2 und ≤ 45 kg/m^2 – HbA1c zwischen 7,0 % und 10,0 % (einschließlich), (Visite 5 / Woche 1) – Nüchtern- C-Peptid ≥ 0,8 mg/ml (≥ 0,26nmol/l) (Ausgangswert) – Kreatinin-Clearance > 60 ml/min (mit Cockcroft-Gault- Formel bestimmt) (Ausgangswert) – Hämoglobin ≥ 11 g/dl (≥ 110 g/l) für Männer und ≥ 10 g/dl (≥ 100 g/l) für Frauen (Ausgangswert) – Normaler TSH-Spiegel (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) oder klinisch euthyreot **<u>Ausschlusskriterien:</u>** – Krebserkrankung in der Vorgeschichte – Behandelte diabetische Gastroparese – Bestehende, symptomatische Gallenerkrankung oder anamnestisch Pankreatitis – Signifikante gastrointestinale Operation – Kürzliche, klinisch relevante kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung – Zusätzliche Ausschlusskriterien für Screening- oder Ausgangswerte von Gesamtbilirubin, Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Amylase, Lipase, oder Nüchtern-Triglyzeride **<u>Außerdem:</u>** – Erforderliche HbA1c-Werte mussten vor Randomisierung bestätigt sein. – Bei Probanden mit erhöhter Amylase mussten die Werte der pankreas-spezifischen Isoenzymfraktionen bestätigt sein, um eine Erhöhung der Lipase auszuschließen. – Bei Probanden mit frequenzkorrigierter QT-Zeit (QTc) (Fridericia) > 470 Millisekunden an Screening konnten 3 wiederholte EKG-Messungen durchgeführt werden; Studieneinschluss war möglich, wenn der Durchschnitt der 6 Werte bei ≤ 470 Millisekunden liegt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 289 Zentren in 10 Ländern: – USA (233 Zentren) – Mexiko (16 Zentren) – Südafrika (10 Zentren) – Peru (6 Zentren) – Russland (6 Zentren) – Philippinen (5 Zentren) – Vereinigtes Königreich (5 Zentren)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Deutschland (4 Zentren) – Hong Kong (3 Zentren) – Spanien (1 Zentrum) 2 Zentren in USA und 1 Zentrum in Mexiko wurden aus Gründen wiederholter Nichteinhaltung von GCP/ICH-Richtlinien durch GSK geschlossen. Die Patienten wurden nicht zu anderen Zentren transferiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden im Verhältnis: 3:3:3:1 zu einer der folgenden vier Behandlungsgruppen zugeordnet: – <u>Albiglutid + Metformin</u> **Metformin ≥ 1.500 mg täglich** + **Albiglutid 30 mg (bei Bedarf maskierte Dosisanpassung auf 50 mg ab Woche 4 post-Randomisierung) wöchentlich** + Sitagliptin Placebo täglich + Glimepirid Placebo täglich – <u>Sitagliptin + Metformin</u> **Metformin ≥ 1.500 mg täglich** + **Sitagliptin 100 mg täglich** + Albiglutid Placebo wöchentlich + Glimepirid Placebo täglich – <u>Glimepirid + Metformin</u> **Metformin ≥ 1.500 mg täglich** + **Glimepirid 2 mg (4 mg bei Bedarf ab Woche 4 post-Randomisierung) täglich** + Albiglutid Placebo wöchentlich + Sitagliptin Placebo täglich – <u>Placebo + Metformin</u> **Metformin ≥ 1.500 mg täglich** + Albiglutid Placebo wöchentlich + Sitagliptin Placebo täglich + Glimepirid Placebo täglich – Albiglutid wurde mittels eines Injektors vom Patienten selbständig subkutan in das Abdomen injiziert (abwechselnd rechte oder linke Seite). Die 2-Kammer-Kartusche enthielt entweder lyophilisertes Albiglutid oder Placebo. Der Injektor gab entweder 30 mg oder 50 mg des Prüfpräparats oder Placebo in einem 0,5 ml Injektionsvolumen ab. – Sitagliptin wurde als 100 mg-Tablette abgegeben – Glimepirid wurde als 2 mg- oder 4 mg-Kapsel abgegeben – Metformin, welches vom Studienleiter verordnet wurde, war nicht verblindet. Die Dosis betrug ≥ 1500 mg täglich, es sei denn, es bestand eine Intoleranz und die maximal verträgliche Dosis lag bei < 1500 mg täglich. Die Probanden fuhren über die gesamte Studie mit Metformin in der bisherigen Dosierung fort. – Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls nach vordefinierten Kriterien erfolgte Dosistitration der Studienmedikation oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika; außer anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid sowie DPP-4-Inhibitor Sitagliptin) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie. Nach Beendigung der Notfallmedikation fuhren die Patienten mit der randomisierten Studienmedikation bis zum Ende der Studie fort. <u>Dosierung von Albiglutid:</u> Die Studie enthielt eine Albiglutid-Behandlung mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich nach ≥ 4 Wochen in Abhängigkeit von der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeit der wöchentlichen 30 mg-Dosis.
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	4 Studienphasen: Screening (2 Wochen), Run-in/Stabilisierung (4 Wochen), Behandlung (104 Wochen + 52 Wochen), Follow-up ohne Studienmedikation (8 Wochen) Die primären Wirksamkeits- und Sicherheits-Parameter wurden nach Woche 104 erhoben. Die Behandlung wurde zusätzliche 52 Wochen weitergeführt. Danach (Woche 156) erfolgte eine erneute Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit. Mindestbehandlungsdauer waren 2 Jahre. Die Studie wurde bis zu 3 Jahren verblindet durchgeführt. **Primäre Wirksamkeitszielkriterien:** – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 104 **Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien (zu definierten Zeitpunkten):** – Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert bis Woche 104 – Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert < 6,5 %, < 7,0 %, und < 7,5 % erreichten – Zeit bis zur Hyperglykämie-Notfallmedikation – Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf **Explorative Zielkriterien:** – Inzidenz von hyperglykämischen Notfällen – Änderung des Nüchterninsulins vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf – Biomarker-Daten (C-reaktives Protein [CRP], Adiponektin, Leptin, detailliertes Lipidprofil) – Insulinresistenz und β-Zell Funktion unter Verwendung der entsprechenden HOMA (Homeostatic Model Assessment) Indizes – Albumin/Kreatinin Verhältnis – Pharmakogenetische Probenahmen – Biomarker Probenahmen – Ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung **Sicherheitszielkriterien:** – Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – Sicherheitsereignisse von besonderem Interesse, wie kardiovaskuläre Ereignisse, hypoglykämische Ereignisse, Pankreatitis, Schilddrüsentumore, unerwünschte gastrointestinale Ereignisse, diabetische Retinopathie, mögliche systemische allergische Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Leber-Ereignisse – Klinische Laborparameter, Vitalzeichen (Blutdruck und Puls), Elektrokardiogramm (12-Kanal EKG), körperliche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung – Immunogenität Ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (Independent Data Monitoring Committee / IDMC) kontrollierte die Daten während der laufenden Studie und überwachte die Sicherheit und Studiendurchführung. Ein unabhängiges Endpunktkommittee (Clinical Endpoint Committee / CEC) begutachtete die kardiovaskulären Ereignisse. Pankreatitis-Ereignisse wurden vom Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) beurteilt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Folgende Untersuchungen/Messungen wurden mit Protokolländerung 01 (vom 7. August 2009) eingeführt: – Lipase und Amylase an Besuch 5 während der Run-In/Stabilisations-Phase. Dies diente zur Unterstützung des Adjudizierungs-Prozesses im Falle des Auftretens einer Pankreatitis. (Resultate müssen verifiziert sein, bevor der Proband randomisiert wird.) – Calcitonin bei Studienbeginn (Besuch 6) und jährlich während der Studie. Bei einem Calcitonin-Wert > 100 pg/ml sollte die Studienmedikation gestoppt und der Proband weiter beobachtet werden. (Bei Patienten, die sich bei der Protokolländerung bereits in der Studie befanden, wurde der Calcitoninspiegel retrospektiv mit Hilfe der aufbewahrten Proben für die Biomarkeranalyse gemessen). Die klinisch bedeutenden HbA1c-Zielwerte waren < 6,5 %, < 7,0 % und < 7,5 % und nicht, wie im Protokoll vorgesehen ≤ 6,5 %, ≤ 7,0 %, und ≤ 7,5 %. Der Unterschied wurde als nicht klinisch bedeutend erachtet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten etwa 1000 Patienten in die 4 Studienarme im Verhältnis 3:3:3:1 randomisiert werden, mit jeweils 300 Patienten in den Interventionsarmen und 100 Patienten im Placebo-Arm. Teilnahmeberechtigte Probanden wurden stratifiziert nach HbA1c-Wert an Besuch 5 (Woche -1) (< 8,0 % vs. ≥ 8,0 %), Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (Ja/Nein) und Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre). Die Fallzahlplanung basierte auf der erwarteten Power der hierarchischen Teststrategie. Unter der Annahme eines erwarteten Behandlungseffektes von 0,6 % und einer Standardabweichung von 1,2 %, hatte der Vergleich von Albiglutid mit Placebo mindestens 97 % Power unter Verwendung eines 2-seitigen, 2- Stichproben-t -Tests und einem testweisen Signifikanzniveau von 0,05, bei 255 Probanden in der Albiglutid- und 85 Patienten in der Placebo-Gruppe. Es wurde mit einer geringen Anzahl an Lost-to-follow-up-Patienten gerechnet, da alle Probanden bis zum Abschluss der Studie oder dem Widerruf der Einwilligung nachverfolgt werden sollten. Die Stichprobengröße erlaubte in der Größenordnung von 15 % einen Studienabbruch, Verlust der Blutzucker-Erhebungen und Hyper-glykämie-Notfälle, vorausgesetzt dass die Studie 300 Probanden in jeden der 3 aktiven Behandlungsarme und 100 Probanden in die Placebo-Gruppe randomisierte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mit 255 Patienten in jeder aktiven Gruppe hatte jeder der zwei Nichtunterlegenheits-Tests (Albiglutid vs. Sitagliptin und Albiglutid vs. Glimepirid) mindestens 93 % Power, um die Nullhypothese der Unterlegenheit von Albiglutid zu verwerfen, wenn die tatsächliche Überlegenheit von Albiglutid nicht kleiner als 0,1 % war, unter Verwendung einer Nichtunterlegenheits-Margin von 0,3 % und eines 1-seitigen , 2- Stichproben-t -Tests und einem testweisen Signifikanzniveau von 0,0125 (Bonferroni Anpassung für 2 Vergleiche). Bei Signifikanz einer der beiden Nichtunterlegenheits-Hypothesen, hatte die entsprechende Überlegenheits-Hypothese mindestens 93 % Power, wenn die tatsächliche Überlegenheit der Albiglutid-Behandlung nicht kleiner als 0,4 % war, unter Verwendung eines 2-seitigen, 2- Stichproben-t -Test und einem test-weisen Signifikanzniveau von 0,025 (Bonferroni Anpassung für 2 Vergleiche). Durch die Überlegenheits-Hypothesen für die aktiven Komparatoren wurde deshalb eine Studienpower von voraussichtlich mindestens 0,97 × 0,9348 × 0,9348 oder 85,5 % erwartet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit wurden an Woche 104 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 52 Wochen verblindet fortgesetzt. Nachdem alle Probanden mindestens 2 Studienjahre (104 Wochen) abgeschlossen hatten, wurde für die Einreichung bei der Zulassungsbehörde eine maskierte nicht verblindete Analyse der Daten durchgeführt. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Behandlung wurde über ein Sprachdialogsystem (IVRS) zugewiesen und die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HbA1c (< 8,0 % vs. ≥ 8,0 %), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja vs. Nein), und Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre).
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	Es erfolgte eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den	Nach Erfüllung aller notwendigen Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Studie kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um einen Patienten zu randomisieren und die Lieferung der Studienmedikation zu veranlassen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Gruppen zu?	
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?	Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. a) Die Patienten waren verblindet. b) Das Studienpersonal war bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbständigen Verabreichung verblindet c) Die Prüfärzte, die die Beurteilung der Zielgrößen vornahmen, waren verblindet Die Verblindung wurde durch Randomisierung und identisches Aussehen der Verum- und Placebo-Interventionen erreicht. Metformin wurde vom Studienleiter verordnet und wurde nicht verblindet eingenommen. Die Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit wurden an Woche 104 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 52 Wochen fortgesetzt. Nachdem alle Probanden mindestens 2 Studienjahre (104 Wochen) abgeschlossen hatten, wurde für die Einreichung bei der Zulassungsbehörde eine maskierte, nicht verblindete Analyse der Daten durchgeführt. Alle verblindeten und nicht verblindeten statistischen Analysen, die vor Beendigung der 3 Studienjahre stattfanden, wurden von separaten Statistiker-Teams durchgeführt, die nicht bei der Durchführung der Studie involviert waren. Das Studienpersonal blieb weiterhin verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	– Albiglutid wurde mittels eines Injektors selbständig subkutan in das Abdomen injiziert. Die 2-Kammer-Kartusche enthielt entweder lyophilisertes Albiglutid oder Placebo. – Sitagliptin (100 mg-Tablette) war überzogen und besprüht. Die entsprechende Placebo-Tablette war rund, bikonvex, weiß und mit einem Film überzogen, so dass sie identisch aussah. – Glimepirid (2 mg oder 4 mg) wurde verkapselt. Die entsprechende Placebo-Kapsel sah identisch aus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Folgende multiple Testprozedur war für die multiplen schließenden Tests von primären und sekundären Zielen implementiert (FPG: Nüchternblutzucker).  Die Hypothesentests wurden mithilfe von Kovarianzanalysen durchgeführt. Der **primäre Wirksamkeits-Endpunkt** HbA1c Veränderung zum Ausgangswert bei Woche 104 wurde mittels einer Kovarianzanalyse ausgewertet mit Behandlungsgruppe, Region,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vorheriger Myokardinfarkt (ja/nein), Alterskategorie (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) als Einflussgrößen und HbA1c Ausgangswert als kontinuierliche Kovariate. Für die beiden Nicht-Unterlegenheitstest war eine Nicht-Unterlegenheits-Margin von 0,3 % festgelegt und ein 1-seitiger, 2-Stichproben t-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,0125 (Bonferroni Adjustierung). Bei allen anderen **Analysen der sekundären und explorativen Ziele** wurde keine multiple Testprozedur angewendet. Gewichtsverlust als ein wichtiges Komorbiditätsmaß für diese Studienpopulation wurde auf einem nominalen Signifikanzniveau von 0,05 getestet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Subgruppen waren für die Analyse des primären Endpunktes vordefiniert: – HbA1c Ausgangswert (< 8,0 %, ≥ 8,0 %) – Geschlecht (männlich, weiblich) – Ethnische Gruppen: Weiß (Weiß – Kaukasisch/Europäischer Herkunft, Weiß -Arabisch/Nordafrikanischer Herkunft), Schwarz (Afroamerikanisch/Afrikanischer Herkunft) und andere Nicht-Weiß (Indianisch oder Alaska Ureinwohner, Asien – zentral/südasiatischer Herkunft, Asien – ostasiatischer Herkunft, Asien – japanischer Herkunft, Asien - südostasiatischer Herkunft, Hawaiianische Ureinwohner o-der andere pazifische Inselbewohner) – Ethnizität (Spanisch/Latino, nicht Spanisch/Latino) – Alter bei Randomisierung (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – BMI Ausgangswert (< 25 kg/m^2, ≥ 25 bis < 30 kg/m^2, ≥ 30 bis < 35 kg/m^2, ≥ 35 kg/m^2) – Region (Ex-USA, USA – Nord, USA – Süd Atlantik, USA – Süd Zentral, USA – West) – Diabetesdauer (< 3 Jahre, 3 bis ≤ 7 Jahre, > 7 Jahre) Behandlungseffekte auf Veränderung des HbA1c und Nüchtern-blutzucker vom Ausgangswert bis Woche 104 innerhalb dieser Subgruppen wurden auf Basis der ITT-Population unter Verwendung der LOCF-Methode untersucht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 29 am Ende des Dokuments.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) n = 1049 (randomisiert)** Placebo n = 104 Sitagliptin n = 313 Glimepirid n = 317 Albiglutid n = 315 **b) n = 1012 (behandelt / Safety-Population)** Placebo n = 101 Sitagliptin n = 302 Glimepirid n = 307 Albiglutid n = 302 **c) n = 999 (ITT-Population)**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo n = 100 Sitagliptin n = 300 Glimepirid n = 302 Albiglutid n = 297
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 29)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	– Initiierungsdatum: 17. Februar 2009 – Abschlussdatum: 21. März 2013 – Screening: ca. 2 Wochen – Run-in/Stabilisation: 4 Wochen – Behandlung: 156 Wochen (104 Wochen zur Bewertung der primären Wirksamkeit und Sicherheit, gefolgt von 52 zusätzlichen Wochen Behandlung für zusätzliche Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen) – Follow-up ohne Studienmedikation: 8 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CEC: Clinical Endpoint Committee; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRP: C-reaktives Protein; DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4; EKG: Elektrokardiogramm; FPG: Fasting Plasma Glucose (Nüchtern-Plasmaglucose); GCP/ICH: Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)/ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; GLP-1: Glucagon-like-Peptide 1, Inkretinhormon; GSK: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG; HbA1c: Hämoglobin A1c; HOMA: Homeostatic Model Assessment; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IVRS Interactive Voice Response System; ITT: Intention to Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; PAC: Pancreatitis Adjudication Committee; QTc: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate); TSH Thyreoidea-stimulierendes Hormon

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

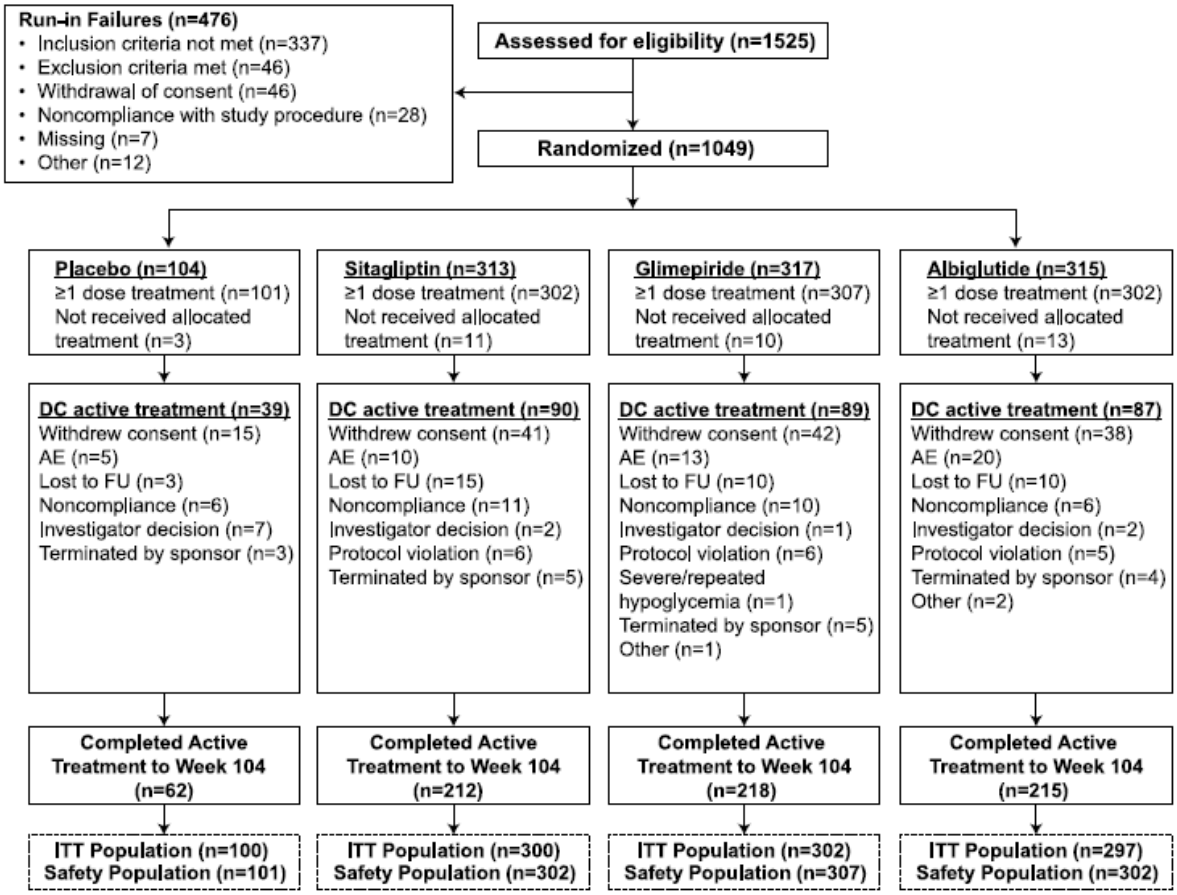


Abbildung 29: Flow-Chart zur Studie HARMONY 3

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TECOS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das **primäre Studienziel** für die Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin vs. Standardmedikation bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, die mit einer Monotherapie oder einer Zweifachkombination mit Metformin, Pioglitazon oder einem Sulfonylharnstoff behandelt wurden oder die eine Behandlung mit Insulin +/- Metformin erhielten, war die Untersuchung der • Schweren Kardiovaskulären Ereignisse (MACE plus) Hypothese a: Sitagliptin als Hinzunahme in der Standardmedikation ist nicht unterlegen gegenüber der Standardmedikation ohne Sitagliptin bezogen auf das Auftreten von Schweren Kardiovaskulären Ereignissen (MACE plus: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris) Hypothese b: Falls Hypothese nicht verworfen wurde, wurde die Überlegenheit von Sitagliptin vs. Standardmedikation bezogen auf das Auftreten von Schweren Kardiovaskulären Ereignissen untersucht (MACE: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall). Die **sekundären Studienziele** bezogen sich auf die Beurteilung von Sitagliptin vs. der Standardmedikation für folgende Endpunkte: • Die Zeit bis zum ersten Ereignis eines sekundären kombinierten Endpunktes MACE bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall • Die Zeit bis zum ersten Ereignis eines jeden kardiovaskulären Endpunktes: bestätigter kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich), Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Gesamtmortalität • Veränderung des HbA1c • Veränderung der Nierenfunktion (basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) • Bei Patienten ohne Insulinabhängigkeit zu Studienbeginn: Zeit bis zur Initiierung einer andauernden Insulintherapie (mehr als 3 Monate) • Zeit bis zur Initiierung einer weiteren antidiabetischen Therapie (z. B. das nächste orale Antidiabetikum oder eine andauernde Insulintherapie) • Anzahl der Hospitalisierungen (jegliche Ursache)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protokoll-Amendment 1 (13. September 2010):</u> - Nachbesserung der Einschlusskriterien, um Patienten mit einer Insulin-Monotherapie oder in Kombination mit Metformin an der Studie teilnehmen zu lassen Begründung: um die klinische Praxis besser widerspiegeln zu können - Reduktion der Minimalanzahl an Patienten mit einer Pioglitazon-Behandlung, die rekrutiert werden sollen von 2.000 auf 1.000 Patienten Begründung: Aufgrund der Reduktion des weltweiten Gebrauchs von Thiazolidindion <u>Protokoll-Amendment 2 (3. April 2012):</u> - Nachbesserung bei den Kriterien für eine frühzeitige Beendigung der Studie - Veränderung der Nicht-Unterlegenheitsschranke von 1,20 zu 1,30, um konsistent zu den aktuellen Guidelines zu sein - Eliminierung der Minimalanzahl der Patienten mit einer Pioglitazon-Behandlung Begründung: Aufgrund neuer biomedizinischer Forschung und Änderungen in den regulatorischen Standards für die Bewertung der kardiovaskulären Sicherheit <u>Protokoll-Amendment 3 (5. September 2013):</u> - Nachbesserung des sekundären Ziels bezogen auf die Analyse der einzelnen Komponenten des primären Endpunktes (tödlich und nicht tödlich wurde bei Myokardinfarkt und Schlaganfall hinzugefügt) Begründung: um klarzustellen, dass tödliche Myokardinfarkten und Schlaganfälle in der Analyse berücksichtigt werden - Hinzufügen einer Erklärung bezogen auf die Beurteilung einer berichteten Pankreatitis und eines bösartigen Tumors - Entfernung der Fachinformation aus dem Anhang und Neunummerierung der Seiten <u>Protokoll-Amendment 4 (12. Februar 2014):</u> - Daten von Patienten mit neuen bösartigen Tumoren oder Patienten mit Verschlechterung der Tumore werden auch nach 28 Tagen nach Beendigung der Studie erhoben Begründung: um Informationen von neuen bösartigen Tumoren oder Verschlechterungen von Tumoren auch nach 28 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation zu sammeln
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** - Gesicherte Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus mit einem dokumentierten HbA1c-Wert von ≥ 6,5 % (48 mmol/mol) und ≤ 8,0 % (64 mmol/mol) innerhalb der drei Monate vor Einschluss bei Einnahme von - Metformin, Pioglitazon oder einem Sulfonylharnstoff als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Monotherapie oder einer Zweifachkombination mit Metformin, Pioglitanzon oder einem Sulfonylharnstoff mit stabiler Dosis seit mindestens 3 Monaten oder - einer stabilen Dosis von Insulin (+/- 20 % der verschreibenden täglichen Dosis an Insulin) entweder als Monotherapie oder als Zweifachkombination mit Metformin mit stabiler Dosis seit mindestens 3 Monaten (Patienten, die Insulin nur für eine kurze Zeit einnahmen oder eine Änderung in der Dosierung vornehmen mussten (weniger als 14 Tage) während einer Hospitalisierung oder um eine akute Erkrankung zu lindern werden nicht aus diesem Grund ausgeschlossen) - Patient ist in der Lage mindestens zweimal im Jahr zur ärztlichen Visite zu kommen - Patient ist ≥ 50 Jahre alt mit bestehender Gefäßerkrankung, definiert als eine der folgenden Verfassungen: - schwere klinische Manifestation einer koronaren Herzkrankheit - Ischämisch zerebrovaskuläre Erkrankung, einschließlich eines ischämischen Schlaganfalls oder einer karotiden Arterienerkrankungen - Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) - Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, eine Verhütungsmethode zu verwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden - Patient versteht den Studienablauf, wurde auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, versteht die Risiken und nimmt freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) - Patient gibt sein Einverständnis Einsicht in die medizinischen Unterlagen zu gewähren, die notwendig für eine vollständige Datenerfassung während der Nachbeobachtungsphase sind **Ausschlusskriterien:** - Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose in der Anamnese - Patient hatte ≥ 2 Schwere Hypoglykämien während der 12 Monate vor Einschluss - Einnahme von einem zugelassenen oder einem in der Prüfung befindenden DPP-4-Inhinitor, einem GLP-1 Analoga oder einem Thiazolidinedione (außer Pioglitanzone) innerhalb der letzten 3 Monate - Leberzirrhose - Teilnahme an einer anderen experimentellen klinischen Prüfung, das die Durchführung der Studie beeinträchtigt - Geplante oder erwartete Revaskularisierung - Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft - Lebenserwartung von < 2 Jahren - Nachweis einer Verfassung, einer Therapie, einer Laborabnormität oder anderer Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt, nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		im besten Interesse des Patienten ist, die Ergebnisse der Studie verfälscht oder die Teilnahme des Patienten für die gesamte Studie beeinträchtigt - eGFR < 30 ml/min/1,73 m² - Bekannte Allergie oder eine Unverträglichkeit gegenüber Sitagliptin - Patient wurde bereits in diese Studie eingeschlossen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	674 Studienzentren in 38 Länder (USA (118 Zentren), Argentinien (23 Zentren), Australien (24 Zentren), Belgien (8 Zentren), Brasilien (15 Zentren), Bulgarien (16 Zentren), Chile (12 Zentren), China (9 Zentren), Kolumbien (12 Zentren), Tschechien (25 Zentren), Kanada (26 Zentren), Estland (9 Zentren), Finnland (6 Zentren), Frankreich (7 Zentren), Deutschland (30 Zentren), Hong Kong (10 Zentren), Ungarn (12 Zentren), Israel (17 Zentren), Italien (15 Zentren), Indien (22 Zentren), Korea (15 Zentren), Lettland (11 Zentren), Litauen (12 Zentren), Malaysia (11 Zentren), Niederlande (17 Zentren), Norwegen (6 Zentren), Neuseeland (9 Zentren), Polen (24 Zentren), Rumänien (14 Zentren), Russland (26 Zentren), Singapur (3 Zentren), Slowakei (7 Zentren), Südafrika (21 Zentren), Spanien (13 Zentren), Schweden (9 Zentren), Taiwan (13 Zentren), Türkei (10 Zentren), Großbritannien (37 Zentren))
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionsarm:** - Sitagliptin 100 mg QD oral, bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion **Kontrollarm:** - Placebo 100 mg QD oral, bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion Zusätzlich zu der Studienmedikation setzte jeder Patient seine stabile Medikation fort (entweder eine Monotherapie oder eine Zweifachkombination aus Metformin, Pioglitazon oder einem Sulfonylharnstoff oder eine Insulintherapie mit oder ohne Metformin)
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	**Primärer Endpunkt:** - Zeit bis zum ersten bestätigten kardiovaskulären Ereignis aus dem kombinierten Endpunkt MACE Plus. **Key-sekundärer Endpunkt:** - Zeit bis zum ersten bestätigten kardiovaskulären Ereignis aus dem kombinierten Endpunkt MACE. **Sekundäre Endpunkte:** - Zeit bis zum ersten bestätigten kardiovaskulären Ereignis von folgenden Endpunkten: - Kardiovaskulärer Tod - Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) - Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) - Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris - Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Zeit bis zum Tod (jeglicher Ursache) - Zeit bis zur Initiierung einer andauernden Insulintherapie - Zeit bis zur Initiierung einer weiteren antidiabetischen Therapie - Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses gegenüber dem Ausgangswert - Veränderung des eGFR-Wertes gegenüber dem Ausgangswert - Durchschnittliche Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert - Anzahl an Hospitalisierung (jegliche Ursache) **Explorative Endpunkte:** - Zeit bis Tod (der nicht im Zusammenhang mit einer kardiovaskulären Erkrankung steht) - Zeit bis zur Revaskularisierung - Veränderung des Körpergewichts - Anzahl von schweren Hypoglykämien **Sicherheitsendpunkte:** - Unerwünschte Ereignisse (UE) - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) - Studienabbruch wegen UE - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse **Angemessenheit der Messbarkeit der Endpunkte:** Studienendpunkte wurden definiert basierend auf klinischen Standards, regulatorischen Dokumenten und historischen Studien. **Qualitätssicherung der Daten:** Klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienstart.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geschätzte Fallzahl betrug 7.000 Patienten pro Studienarm. Die Fallzahlberechnung basierte auf folgenden Annahmen: - Ereignisrate von 2,5 - 3,0 % - Loss to Follow-up-Rate von 1 % - nicht-linearer Anstieg der Patientenzahl über 3,5 Jahre in der Enrollment-Phase - Überlegenheit Sitagliptin vs. Placebo (Nullhypothese: HR < 1,0): Bei 1.300 bestätigten Ereignissen (bzw. Patienten) und einem HR von 0,85 (0,80) (Sitagliptin vs. Placebo) beträgt die Power 81 % (98 %) bei einem einseitigen Test mit Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,025 die Überlegenheit zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zeigen. - Nicht-Unterlegenheit (Nullhypothese HR < 1,30) Bei 611 Patienten mit bestätigtem Ereignis und einem HR von 1,00 (Sitagliptin vs. Placebo) beträgt die Power 90 % bei einem einseitigen Test mit Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,025 die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt, jedoch wurde jedes halbe Jahr von einem Komitee (Data Safety Monitoring Board) überprüft, ob die Studie bereits vorzeitig aufgrund bereits signifikanter Ergebnisse des primären Endpunkts beendet werden konnte. Gründe, die zum Studienabbruch des Patienten führten: - Schwere Hypoglykämien - Initiierung von einer offenen Gabe eines DPP-4-Inhibitors oder GLP-1 Analoga - Schwangerschaft - Jeder medizinische Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderung des Prüfplans durch den Patienten nicht erlauben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Erstellung des Allokationsplans für die Zuteilung der Behandlung lag in der Verantwortung des Sponsors.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Im Randomisierungsprozess wurde sichergestellt, dass zu Studienbeginn mindestens 2.000 Patienten eine Monotherapie mit Metformin und maximal 12.000 Patienten eine andere Therapieerhielten.
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	Zuteilung zur Studienmedikation wurde mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) unabhängig und zentral durchgeführt. Die Randomisierungscodes wurden nur den Verantwortlichen für die Verpackung der Studienmedikation, dem IVRS-Verantwortlichen und einer unabhängigen Statistik-Gruppe zur Verfügung gestellt. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung fand mit Hilfe des IVRS (unabhängig und zentral) für alle Patienten, die die Einschlusskriterien zu Visite 1 erfüllten, statt. Dieses System teilte jedem geeigneten Patienten einmalig eine eindeutige Nummer zu. Damit konnte dann das Studienarzneimittel doppeltblind dem Patienten ausgehändigt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a.) ja b.) ja c.) ja Die Randomisierung wurde durch das IVRS durchgeführt, die Prüfärzte stellten die verblindete Studienmedikation den Patienten zur Verfügung und waren auch für die Dosisanpassung des Arzneimittels verantwortlich. Die Studienmedikation war identisch.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo mit identischem Aussehen wie die Studienmedikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt und Key-sekundärer Endpunkt:** Folgende Analysestrategie wurde verwendet: Nicht-Unterlegenheit bezüglich Zeit bis zum ersten MACE Plus von Sitagliptin vs. Placebo - Endpunkt: MACE Plus - Nicht-Unterlegenheitschranke: HR = 1,30 - Analysepopulation: PP-Population - Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 0,025 - Schätzung des HRs inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox Proportional Hazards Regression Model mit der Efron`s tie handling Methode, adjustiert nach Region Falls Nicht-Unterlegenheit abgelehnt wurde, wurden keine weiteren Tests mehr durchgeführt, andernfalls: Nicht-Unterlegenheit bezüglich Zeit bis zum ersten MACE von Sitagliptin vs. Placebo - Endpunkt: MACE - Nicht-Unterlegenheitschranke: HR = 1,30 - Analysepopulation: PP-Population - Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 0,025 - Schätzung des HRs inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox Proportional Hazards Regression Model mit der Efron`s tie handling Methode, adjustiert nach Region Falls Nicht-Unterlegenheit abgelehnt wurde, wurden keine weiteren Tests mehr durchgeführt, andernfalls: Überlegenheit bezüglich Zeit bis zum ersten MACE Plus von Sitagliptin vs. Placebo - Endpunkt: MACE Plus - Analysepopulation: ITT-Population - Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 0,025 - Schätzung des HRs inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox Proportional Hazards Regression Model mit der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Efron`s tie handling Methode, adjustiert nach Region Falls Nicht-Unterlegenheit abgelehnt wurde, wurden keine weiteren Tests mehr durchgeführt, andernfalls: Überlegenheit bezüglich Zeit bis zum ersten MACE von Sitagliptin vs. Placebo - Endpunkt: MACE - Analysepopulation: ITT-Population - Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 0,025 - Schätzung des HRs inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox Proportional Hazards Regression Model mit der Efron`s tie handling Methode, adjustiert nach Region **Sekundäre Endpunkte:** Zeit bis zu bestimmten Ereignissen (siehe Item 6a) - Analog zum primären Endpunkt - Analyseset: PP-Population (ITT –Population nur supportiv) Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz - Analog wie oben mit folgender Änderung: - Schätzung des HRs inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox Proportional Hazards Regression Model mit der Efron`s tie handling Methode, adjustiert nach Region, CHF-Erkrankung und dem CVD-Zustand zu Beginn der Studie Stetige Endpunkte (Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses gegenüber dem Ausgangswert, Veränderung des eGFR-Wertes gegenüber dem Ausgangswert und durchschnittliche Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert) - Analyseset: PP-Population (ITT-Population nur supportiv) - Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95 %-KI mit p-Werten basierend auf gemischte Modelle für wiederholte Messungen (mit REML-Schätzung) mit den Koeffizienten Ausgangswert der betrachteten Variablen, Zeit, dem Interaktionsterm aus Zeit und Wert der Variablen und Region. **Sicherheitsendpunkte:** - Analyseset: APaT-Population - Box and Whisker-Plots für stetige Sicherheitsendpunkte - Risikodifferenzen nach Miettinen und Nurminen Methode mit 95 %-KI für alle UE
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori definierte Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz - Sulfonylharnstoff-Therapie (alleine oder in Kombination) zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Metformin-Therapie (alleine oder in Kombination) zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Thiazolidindion-Therapie (alleine oder in Kombination) zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Alter (≤ Median vs. > Median; < 65 Jahre vs. ≥ 65; < 75 Jahre vs. ≥ 75)

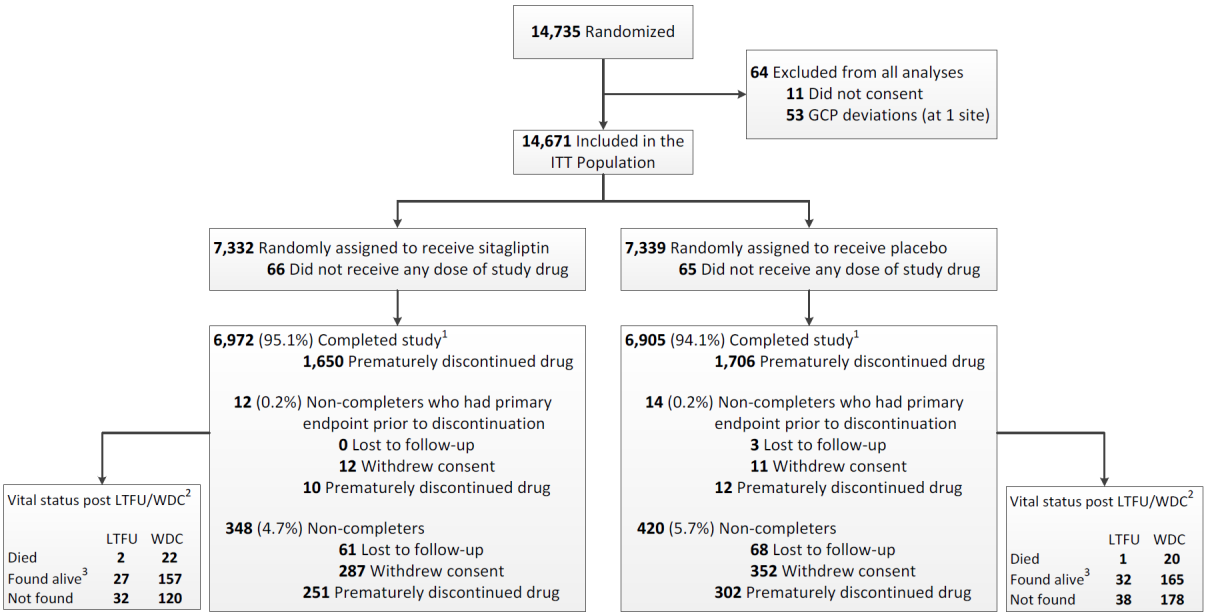
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Geschlecht (Männer vs. Frauen) - Hautfarbe (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) - Geographische Region (Lateinamerika vs. Asiatische-Pazifischer Raum vs. Westeuropa vs. Osteuropa vs. Nordamerika) - Dauer der Typ-2-Diabetes mellitus (≤ Median vs. > Median; < 5 Jahre vs. 5 - 15 Jahre vs. ≥ 15 Jahre) - Diabetes-Therapie zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Vorherige koronare Herzerkrankung (ja vs. nein) - HbA1c-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - eGFR zu Studienbeginn (< 60 ml/min/1,73 kg/m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 kg/m²) - Bluthochdruck (ja vs. nein) - Systolischer Blutdruck (< 140 vs. 140 - 160 vs. ≥ 160 mm HG) - Diastolischer Blutdruck (< 90 vs.90 - 100 vs. ≥ 100 mm HG) - Body-Mass-Index (BMI) (≤ Median vs. > Median; < 30 vs. ≥ 30 kg/m²) - Raucher-Status (Raucher vs. Nicht-Raucher vs. Ex-Raucher) - Einnahme von Statinen (ja vs. nein) - Einnahme von ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorangonist (ja vs. nein) - Einnahme von Diuretika (ja vs. nein) - Einnahme von Calciumkanalblocker (ja vs. nein) - Einnahme von Beta-Blocker (ja vs. nein) - Einnahme von Aspirin (ja vs. nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 30
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	**Sitagliptin 100 mg QD,** bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion a) 7.332 b) 7.266 c) 7.257 **Placebo 100 mg QD,** bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion a) 7.339 b) 7.274 c) 7.266
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	**Sitagliptin 100 mg QD,** bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion **Vorzeitiger Studienabbruch (N = 360)**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	- Lost to Follow-up (N = 61) - Widerruf der Einwilligung (N = 299) **Therapieabbruch (N=1.829)** - Tod (N = 393) - Lost to Follow-up (N = 51) - Abbruch vom Patienten (N = 905) - UE (N = 203) - Entscheidung des Prüfarztes (N = 158) - Randomisierungskriterien wurden nicht eingehalten (N = 4) - Verletzung des Prüfplans (N = 6) - Andere im Prüfplan definierten Kriterien (N = 109) **Placebo 100 mg QD,** bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion **Vorzeitiger Studienabbruch (N = 434)** - Lost to Follow-up (N = 71) - Einwilligung zurückgezogen (N = 363) **Therapieabbruch (N = 1.956)** - Tod (N = 358) - Lost to Follow-up (N = 58) - Abbruch vom Patienten (N = 1.061) - UE (N = 200) - Entscheidung des Prüfarztes (N = 160) - Randomisierungskriterien wurden nicht eingehalten (N = 5) - Verletzung des Prüfplans (N = 11) - Andere im Prüfplan definierten Kriterien (N = 103)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 16.12.2008 in die Studie eingeschlossen. Am 30.3.2015 verließ der letzte Patient die Studie.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.

a: nach CONSORT 2010.

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin Converting Enzyme); APaT: All Patients as Treated; BMI: Body-Mass-Index; CHF: Congestive heart failure (koronare Herzkrankheit); CVD: Herz-Kreislauferkrankung; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glucagon-like-Peptide 1; HbA1c: Hämoglobin A1c; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interaktives Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Events; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit; PP: Per-Protocol; QD: Quaque Die (einmal täglich); REML: Restricted Maximum Likelihood Estimation; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse.

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



1: Patients who completed study alive, or died and were not at a final status of lost to follow-up (LTFU) or withdrew consent (WDC) prior to death are counted as completers.
2: Vital status summary is among all non-completers regardless of primary endpoint status prior to LTFU/WDC.
3: Found alive after LTFU/WDC on or after 05 May 2014.

Abbildung 30: Flow-Chart zur Studie TECOS

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 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P024

Studie: P024

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie P024 wird im Modul 5 übermittelt	P024
Supplemental Statistical Data Analysis Plan for Study 024	P024 SSAP

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:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 104 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 104 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.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 P024 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, bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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:

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, bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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:

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 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, bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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:

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, bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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 44 % 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 44 % 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** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie, bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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:

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 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P803

Studie: P803

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie P803 wird im Modul 5 übermittelt	P803
Supplemental Statistical Analysis Plan for MK-0431-803	P803 SSAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 30 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:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 30 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.

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 P803 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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

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 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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

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.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 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 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY 3

Studie: HARMONY 3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie HARMONY 3 wird im Modul 5 übermittelt	HARMONY 3 Report – Jahr 3

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

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 HARMONY 3 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 HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

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: Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

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 (Woche 104)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

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: Veränderung des Körpergewichts (Woche 156)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es wurden nur 30 % der randomisierten Patienten bezogen auf Intention-to-Treat-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienbericht 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:

Es wurden nur 30 % der randomisierten Patienten bezogen auf Intention-to-Treat-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienbericht 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** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

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 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TECOS

Studie: TECOS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie TECOS wird im Modul 5 übermittelt	TECOS

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 kontrollierte 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:

Die Patienten erhielten entweder einmal täglich Sitagliptin oder einmal täglich eine identisch aussehende Placebo-Tablette. Die Medikation wurde von einem Interaktiven Voice Response System (IVRS) zugeordnet, 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:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die identisch aussehende Tablette nicht zu identifizieren war. 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:

Da keine Hinweise vorliegen, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, sowohl Patienten als auch Behandler verblindet waren, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden verzerrenden Punkte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität (Gesamtmortalität, kardivaskuläre Mortalität und nicht-kardioavaskuläre Mortalität)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

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 Endpunkts Gesamtmortaliät 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, MACE plus und deren Einzelkomponenten)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

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 Endpunkts 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieintensivierung (Beginn einer dauerhaften Insulintherapie; Beginn einer weiteren Komedikation)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

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 Endpunkts Therapieintensivierung 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwere Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

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 Endpunkts Schwere 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

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 Endpunkts 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hospitalisierung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

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 Endpunkts Hospitalisierungen 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

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 Endpunkts 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung: