Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin/Metformin (Janumet[®], Velmetia[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 C

Zusätzlich zu Insulin

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

;	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	
Modul 4 – allgemeine Informationen	
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	
4.2 Methodik	
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen	
Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	32
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	33
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte	33
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik	36
4.2.5.3 Meta-Analysen	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	38
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	39
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	42
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	42
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	42
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	49
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT	
mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	58
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT	60
4.3.1.3.1.2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – RCT	62

4.3.1.3.1.3 H	lypoglykämien – RCT	64
4.3.1.3.1.4 U	Inerwünschte Ereignisse – RCT	66
4.3.1.3.1.5 V	eränderung des Körpergewichts – RCT	68
4.3.1.3.2 Subgro	uppenanalysen – RCT	71
	esamtmortalität – RCT	
4.3.1.3.2.2 S	chwere kardiovaskuläre Ereignisse – RCT	72
4.3.1.3.2.3 H	Iypoglykämien – RCT	74
4.3.1.3.2.4 U	Inerwünschte Ereignisse – RCT	77
4.3.1.3.2.5 V	eränderung des Körpergewichts – RCT	80
4.3.1.3.3 Zusam	nmenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten	
Studie	n	83
	agen	
4.3.2.1 Indirekte V	Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	85
4.3.2.1.1 Ergebi	nis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	
Vergle	eiche	85
4.3.2.1.2 Charal	kteristika der Studien für indirekte Vergleiche	85
4.3.2.1.3 Ergebi	nisse aus indirekten Vergleichen	86
4.3.2.1.3.1	Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	86
4.3.2.1.3.2 S	ubgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	88
4.3.2.2 Nicht rand	lomisierte vergleichende Studien	88
4.3.2.2.1 Ergebi	nis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	
	ichende Studien	
4.3.2.2.2 Charal	kteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	89
4.3.2.2.3 Ergebi	nisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	90
	Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	90
	ubgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende	
	tudien	
	ntersuchungen	
	stellung – Weitere Untersuchungen	
	odik – Weitere Untersuchungen	
	nalysepopulationen – Weitere Untersuchungen	
	uswertungsmethoden – Weitere Untersuchungen	
	riterien für den Einschluss von Studien	
	nis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	95
	tudien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere	
	Intersuchungen	95
	tudien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere	
	Intersuchungen	95
	tudien aus der Suche in Studienregistern – weitere	
U	Intersuchungen	96
	esultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten –	
	reitere Untersuchungen	
	kteristika der weiteren Untersuchungen	96
	tudiendesign und Studienpopulationen -weitere	
U	Intersuchungen	96
	Yerzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere	
U	Intersuchungen	104
4.3.2.3.5 Ergebi	nisse aus weiteren Untersuchungen	105

4.3.2.3.5.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen	105
4.3.2.3.5.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	122
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	131
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	131
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	
	132
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
	135
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	136
	136
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und	
weiterer Untersuchungen	136
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	136
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	136
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien	138
4.7 Referenzliste	140
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	146
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern	150
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	152
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern)	155
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	281
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	303

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	25
Tabelle 4-2: Übersicht Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte – Studie P260	39
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-9: Guidance gemäß Protokollvorgabe für die Insulindosissteigerung	53
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-11: Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität	60
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse	62
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien	64
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 65
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse	. 66
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 67
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 67
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 68
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts	. 68
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 69
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 70
Tabelle 4-30: Übersicht Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte – Studie P260	. 71
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 72
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für adjudizierte kardiale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 73
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für adjudizierte zerebrale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 73
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 74
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 75
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 76
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 76
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 78
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 78
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 79
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 81
Tabelle 4-42: Übersicht der Ergebnisse des direkten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin)	

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	86
Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	86
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	87
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	87
Tabelle 4-47: Ergebnisse für <endpunkt xxx=""> aus RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	87
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	89
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	90
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für <endpunkt xxx=""> – nicht randomisierte vergleichende Studien</endpunkt>	90
Tabelle 4-51: Studienpool – weitere Untersuchungen	96
Tabelle 4-52: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.	98
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	100
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen	101
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c – weitere Untersuchungen	104
Tabelle 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	104
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen	106
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	106
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts MACE Plus – weitere Untersuchungen.	107
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MACE Plus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	108
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt MACE Plus – weitere Untersuchungen	108
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts MACE – weitere Untersuchungen	. 109
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MACE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt MACE – weitere Untersuchungen	110
Tabelle 4-67: Operationalisierung der kardiovaskulären Endpunkte – weitere Untersuchungen	111
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-69: Ergebnisse für kardiovaskuläre Endpunkte – weitere Untersuchungen	112

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Therapieintensivierung – weitere Untersuchungen	113
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapieintensivierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	.114
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Therapieintensivierung – weitere Untersuchungen	114
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen	. 115
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.	115
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	.117
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen	.119
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung – weitere Untersuchungen	.119
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate Hospitalisierung – weitere Untersuchungen	120
Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.	. 121
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen	122
Tabelle 4-86: Übersicht Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	122
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE Plus – weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz – weitere Untersuchungen	. 127
Tabelle 4-89: Übersicht der Ergebnisse – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-90: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin)	
Tabelle 4-91:Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	135

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P260	282
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie TECOS	292
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P260	
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für	
die Studie TECOS	312

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Abbildung 2: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonylharnstoff – Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und	92
Studienregister	92
Abbildung 3: Zeitlicher HbA1c-Verlauf für Studie TECOS (ITT-Population)	103
Abbildung 4: Flow-Chart zur Studie P260	291
Abbildung 5: Flow-Chart zur Studie TECOS	302

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
APaT	All Patients as Treated
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
BID	Bis In Die (zweimal täglich)
BMI	Body Mass Index
CECC	Clinical Events Classification Committee
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSZ	Unbedingter exakter Test
CSR	Clinical Study Report
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFSG	Fasting Fingerstick Glucose
FPG	Fasting Plasma Glucose (Nüchtern-Plasmaglukose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like-Peptide 1, Inkretinhormon
HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IE	Internationale Einheit

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PP	Per Protocol
QD	Quaque Die (einmal täglich)
QW	einmal wöchentlich
RCT	Randomized Controlled Trial
REML	Restricted Maximum Likelihood Estimation
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium/Glucose-Cotransporter-2
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TECOS	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin
TID	Ter In Die (dreimal täglich)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
U	Unit
UGDP	University Group Diabetes Program
UE	Unerwünschte Ereignisse
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VerfO	Verfahrensordnung
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 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.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens der festen Kombination Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin in Kombination mit Metformin, welche vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde, ggf. nur Insulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich ist oder nicht ausreichend wirksam ist. Aufgrund der Eigenschaften der betrachteten Patientenpopulation wird bei der Behandlung dieser Patienten eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie als erforderlich angesehen (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3C). Als zweckmäßige Vergleichstherapie werden daher Therapien berücksichtigt, bei denen eine Optimierung der Insulintherapie auf patientenindividueller Basis erfolgte.

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

Datenguellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Das unter Kodierung C des vorliegenden Dossiers untersuchte Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin in Kombination mit Metformin, welche vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde, ggf. nur Insulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich ist oder nicht ausreichend wirksam ist. Aufgrund der Eigenschaften der betrachteten Patientenpopulation ist bei der Behandlung dieser Patienten eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie erforderlich (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3C). Als Vergleichstherapie werden daher Therapien berücksichtigt, bei denen eine Optimierung der Insulintherapie auf patientenindividueller Basis erfolgte. Unter einer Optimierung der Insulintherapie wird unter anderem eine Insulindosisanpassung unter Beibehaltung des bisherigen Insulinregimes verstanden. Die Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Es werden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (Tabelle 4-A).

Tabelle 4-A Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und 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 plus Insulin, Anwendung entsprechend Zulassung	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Humaninsulin bzw. Insulinanaloga ^a , mit Möglichkeiten zur Optimierung der Insulintherapie, plus Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin mit Möglichkeiten zur Optimierung der Insulintherapie, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist, 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: In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Dulaglutid vom 16. Juli 2015 konstatiert der G-BA, dass aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann, jedoch für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden kann. Solche Studien wurden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

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). 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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Insgesamt wurden 660 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) unter einer bestehenden Insulin-Therapie (mit oder ohne Metformin) in die Studie P260 eingeschlossen. Die randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase dauerte in der Studie P260 24 Wochen. In beiden Armen hatten mehr als 80 % der Patienten zu Beginn und während der Studie eine Metformin-Hintergrundtherapie. Ausgehend von einer stabilen Insulinbehandlung erhielten die Patienten Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), mit der Möglichkeit zur Dosisanpassung, oder nur Insulin (mit oder ohne Metformin), mit der Möglichkeit zur Dosisanpassung. Um eine adäquate Blutzuckereinstellung zu erreichen, war in beiden Armen eine Optimierung der bestehenden Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung auf patientenindividueller Basis in Abhängigkeit der Nüchternplasmaglukosewerte erlaubt. Im Festkombination Sitagliptin/Metformin vorliegenden Dossier zur Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis entsprechend der Fachinformation von Janumet® bzw. Velmetia[®] ergänzend dargestellt (< 1700 mg vs. ≥ 1700 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.

Dargestellt werden die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 4-B).

Tabelle 4-B Übersicht der Ergebnisse des direkten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin)

Endpunkt		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a - Metformin)	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)	
Mortalität	$\mathbf{N^b}$	n (%)	$\mathbf{N^b}$	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Gesamtmortalität	329	2 (0,6)	329	1 (0,3)	1,95 [0,20; 18,83]	0,683
Morbidität	N^b	n (%)	N ^b	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Adjudizierte kardiale Morbidität	329	1 (0,3)	329	2 (0,6)	0,51 [0,05; 4,94]	0,683
Adjudizierte zerebrale Morbidität	329	1 (0,3)	329	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	0,530
Hypoglykämien	$\mathbf{N^b}$	n (%)	$\mathbf{N^b}$	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	329	83 (25,2)	329	116 (35,3)	0,72 [0,56; 0,91]	0,006
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	329	22 (6,7)	329	35 (10,6)	0,63 [0,38; 1,05]	0,075
Schwere Hypoglykämien ^e	329	10 (3,0)	329	13 (4,0)	0,77 [0,34; 1,73]	0,564
Schwerwiegende Hypoglykämien ^f	329	4 (1,2)	329	4 (1,2)	1,00 [0,25; 3,96]	> 0,999
Veränderung des Körpergewichts	N^b	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	N^{b}	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] -0,3	p-Wert ^d
Veränderung zum Ausgangswert in kg	329	0,3 (0,2)	329	0,6 (0,2)	-0,3 [-0,8; 0,2]	0,200
Unerwünschte Ereignisse	N^{b}	n (%)	N^{b}	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse gesamt	329	213 (64,7)	329	230 (69,9)	0,93	0,212
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	329	13 (4,0)	329	12 (3,6)	[0,83; 1,03] 1,08 [0,50; 2,34]	0,899
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	329	6 (1,8)	329	6 (1,8)	1,00 [0,33; 3,07]	> 0,999
Nierenfunktionsstörung ^g	329	0 (0,0)	329	0 (0,0)	-	-
Pankreatitis ^g	329	0 (0,0)	329	0 (0,0)	-	-
Reaktionen an der Injektionsstelle ^g	329	0 (0,0)	329	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,82]	0,530

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

	Sitagliptin + Insulin ^a	Insulin ^a	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)
Endpunkt	(+/- Metformin)	(+/- Metformin)	vs. Insulin ^a (+/- Metformin)

- a: Intensivierung der Insulintherapie
- 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: 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.
- f: 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.
- g: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität unter Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) ist mit der unter Insulin (+/- Metformin) vergleichbar: in der Studie traten 3 Todesfälle auf (Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin): n = 2 (0,6 %), Insulin (+/- Metformin): n = 1 (0,3 %)).

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit adjudizierten kardialen bzw. adjudizierten zerebralen Ereignissen unter Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) ist mit dem unter Insulin (+/- Metformin) vergleichbar.

Hypoglykämien

Es ist ein signifikant geringeres Risiko einer symptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert \leq 70 mg/dl unter Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) im Vergleich zu Insulin (+/- Metformin) zu beobachten (RR = 0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,91]; p = 0,006). Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert \leq 50 mg/dl war trotz stärkerer HbA1c-Senkung ein numerischer Vorteil im Sitagliptin-Arm zu beobachten (RR = 0,63; 95 %-KI: [0,38; 1,05]; p = 0,075). Die Raten der Schwerwiegenden Hypoglykämien, sowie der a priori operationalisierten schweren Hypoglykämien sind unter Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) mit der unter Insulin (+/- Metformin) vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen unter Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) ist mit dem unter Insulin (+/- Metformin) vergleichbar. Es zeigte sich für keinen der Endpunkte (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auftreten einer Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung, Reaktionen an der Injektionsstelle)) ein statisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) und Insulin (+/- Metformin).

Veränderung des Körpergewichts

Für die Veränderung des Körpergewichts im Verlauf der Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) und Insulin (+/- Metformin).

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 zur antidiabetischen Standardversorgung. 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-C):

Tabelle 4-C Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wer Ereignisanteil (Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metform Insulin ^a (+/- Metformin))	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens	
Mortalität				<u>I</u>
Gesamtmortalität	kein Zusatznutzen			
Morbidität				
Adjudizierte kardiale Morbidität	Irain Zugatzmutzan			
Adjudizierte zerebrale Morbidität	kein Zusatznutzen			
Hypoglykämien				
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	RR = 0,72 [0,56; 0,91]; p = 0,006 25,2 % vs. 35,3 %	0.01 0.1 10 100 Sitagliptin besser 2VT besser	beträchtlich ("eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")	Hinweis
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)				
Schwere Hypoglykämien ^b	kein Zusatznutzen			
Schwerwiegende Hypoglykämien ^c				
Veränderung des Körpergev	wichts			
Veränderung zum Ausgangswert in kg	kein Zusatznutzen			
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt				
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse				
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt			
Nierenfunktionsstörung ^d				
Pankreatitis ^d				
Reaktion an der Injektionsstelle ^d				

- a: Intensivierung der Insulintherapie
- 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; RR: Relatives Risiko; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 <u>Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl</u> zeigt sich in der Studie P260 ein statistisch signifikanter Vorteil für den Behandlungsarm mit Sitagliptin (RR = 0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,91]; p = 0,006).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ist generell als niedrig zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl eine "bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen".

Zusammenfassend ergibt sich für Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und 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 der festen Kombination Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Festkombination (Janumet[®], Velmetia[®]) besteht aus Sitagliptin (50 mg) und Metformin (850 mg bzw. 1000 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 Insulin in Kombination mit Metformin, welche vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde, ggf. nur Insulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich ist oder nicht ausreichend wirksam ist. (1). Aufgrund der Eigenschaften der betrachteten Patientenpopulation wird bei der Behandlung dieser Patienten eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie als erforderlich angesehen (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3C). Als zweckmäßige Vergleichstherapie werden daher Therapien berücksichtigt, bei denen eine Optimierung der Insulintherapie auf patientenindividueller Basis erfolgte.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und 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 plus Insulin, Anwendung entsprechend Zulassung (3, 4)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Humaninsulin bzw. Insulinanaloga ^a , mit Möglichkeiten zur Optimierung der Insulintherapie, plus Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin mit Möglichkeiten zur Optimierung der Insulintherapie, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist, 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 (5)	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7

a: In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Dulaglutid vom 16. Juli 2015 konstatiert der G-BA, dass aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann, jedoch für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden kann. Solche Studien wurden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt (6)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

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

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin in Kombination mit Metformin, welche vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde, ggf. nur Insulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich ist oder nicht ausreichend wirksam ist (1). Aufgrund der Eigenschaften der betrachteten Patientenpopulation ist bei der Behandlung dieser Patienten eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie erforderlich (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3C). Als Vergleichstherapie werden daher Therapien berücksichtigt, bei denen eine Optimierung der Insulintherapie auf patientenindividueller Basis erfolgte. Unter einer Optimierung der Insulintherapie wird unter anderem eine Insulindosisanpassung unter Beibehaltung des bisherigen Insulinregimes verstanden. Die Endpunkte stellen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevante Endpunkte dar (Abschnitt 4.2.5.2.2). Es werden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (5). Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts/-protokolls, einer Vollpublikation oder auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials". Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (randomisierte kontrollierte Studie) wurde für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität (7) 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 sind 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 (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. Durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-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 Informations synthese 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

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Sitagliptin/Metformin (Janumet[®], Velmetia[®])

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Ergebnisse beziehen sich auf erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine stabile Insulintherapie mit oder ohne Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Als Patientencharakteristika werden für die Studie P260 das Alter, das Geschlecht, das Körpergewicht, der Body Mass Index (BMI), die Diabetesdauer, der HbA1c-Ausgangswert, die tägliche Insulindosis, die tägliche Metformindosis, der Nüchtern-Plasmaglukosewert, die ethnische Gruppe und die Therapieabbrecher berichtet.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts sowie Unerwünschte Ereignisse sind gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität) patientenrelevant (8). 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 (9). Dieser Endpunkt wird auch vom IQWiG und vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet (10, 11).

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes ist relevant, dass ihr kardiovaskuläres Risiko mit der blutzuckersenkenden Intervention nicht weiter steigt (5, 12).

Kardiovaskuläre Ereignisse und Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUEs) erhoben und von einem externen Expertenkomitee adjudiziert. Nähere Informationen zum Adjudizierungsprozess finden sich in den Standard Operating Procedures in Appendix [16.1.10.1] des Studienberichts P260 (13).

Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (9).

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

Schwere Hypoglykämien können gefährliche Verläufe annehmen:

- Eine Insulintherapie erfordert Disziplin bei der Einhaltung von Mahlzeiten und bei den Tagesabläufen. In alltäglichen Situationen kann eine normalerweise benötigte Insulinmenge unerwartet Hypoglykämien auslösen.
- Es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit anderen gängigen Arzneimitteln (Beta-blocker, ACE-Hemmer, Salicylate [z. B. Aspirin] etc.).
- Gerade bei älteren Menschen kann eine Intensivierung der Insulintherapie das Auftreten von Hypoglykämien fördern.
- Todesfälle durch schwere Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.

Konsequenzen von Hypoglykämien (27):

- Das Hypoglykämierisiko korreliert besonders eng mit dem HbA1c-Wert und damit mit der Blutzuckerkontrolle: niedrige HbA1c-Werte sind ein sensitiver Prädiktor für rekurrente, häufig vom Patienten, von Angehörigen oder Pflegepersonal nicht bemerkte Unterzuckerungen.
- Hypoglykämien bei älteren Patienten sind eine besondere Herausforderung. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen bzw. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden können. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes mellitus 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.
- Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen induzieren, wird durch Dass Einzelfallbeobachtungen und prospektive Untersuchungen gestützt. In einer Untersuchung wurden simultan Blutglukose und EKG über 24 Stunden bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes analysiert(28). In dieser Studie konnte ein Auftreten von Herzrhythmusstörungen während 62 % der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden. Auch zu Typ-2-Diabetes mellitus gibt es entsprechende Daten (29). Die Daten dieser Studie legen einen Zusammenhang zwischen einem gesteigerten Risiko für 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. und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden 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.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass einige Therapien mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien assoziiert sind und das Auftreten von Hypoglykämien nicht vorhergesagt werden kann. 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 \leq 50 mg/dl (\leq 2,8 mmol/l) (Finger-Stick-Test)
- Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (im Folgenden als "Schwere Hypoglykämien" bezeichnet)
- Schwere Hypoglykämien, die medizinische Hilfe erforderten (im Folgenden als "Schwerwiegende Hypoglykämien" bezeichnet)

gemäß § 35a SGB V sind die Operationalisierungen die Nutzenbewertung Schwerwiegende Hypoglykämien, Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl und Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl bereits als bewertungsrelevant anerkannt worden (6, 30-32). Im vorliegenden Dossier werden – wie im Erstdossier – die in den Studien präspezifizierten Schweren Hypoglykämien wegen ihrer Patientenrelevanz berücksichtigt: neuroglykopenische Symptome umfassen unter anderem eine deutliche Bewusstseinstrübung. Bewusstseinsverlust oder einen Krampfanfall und sind somit für den Patienten spürbar; Abhängigkeit von Fremdhilfe – unabhängig davon, ob sie von medizinischem 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 (9). Dies entspricht auch der Einschätzung des G-BA: "Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden." (33). Darüber hinaus präferieren Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus Therapien, die das

Körpergewicht nicht negativ beeinflussen (23-26). Es wird daher der Endpunkt Veränderung des Körpergewichts als relevante Nebenwirkung für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (11). Es werden Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse die zu einem Studienabbruch führten, dargestellt. Zusätzlich werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auftreten einer Nierenfunktionsstörung, Pankreatitis, Reaktion an der Injektionsstelle) berichtet.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Analysepopulationen

Die Analysen der Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse sowie die Veränderung des Körpergewichts für die Studie P260 basieren auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (All Patients as Treated [APaT – Population]).

Auswertungsmethoden

Für <u>binäre Endpunkte</u> (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) (34).

Für <u>kontinuierliche Endpunkte</u> (Veränderung des Körpergewichts) werden die Mittelwertdifferenz und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall basierend auf dem cLDA (Constrained Longitudinal Data Analysis) Modell berechnet mit den Stratifizierungsfaktoren Behandlung zu Baseline, Metformintherapie und Zeit (als kategorielle Variablen).

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 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 verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I² und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Entfällt, da nur eine Studie zur Bewertung vorlag.

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.

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.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

Es werden für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie P260 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 4-2). In Bezug auf das Krankheitsstadium werden in diesem Modul nur Patienten bewertet, deren Typ-2-Diabetes mellitus soweit fortgeschritten ist, dass sie unter einer stabilen Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) unzureichend eingestellt sind.

Ergänzend werden in dem vorliegenden Dossier die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach Region dargestellt. Die Subgruppenanalyse nach Region wurde aufgrund der neuen Formatvorlage vom 18. April 2014 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 ($p \ge 0,2$) und unterscheiden sich die Subgruppenergebnisse nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, ist es möglich, den Zusatznutzen über die Gesamtstudienergebnisse zu quantifizieren.

Tabelle 4-2: Übersicht Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte – Studie P260

Subgruppenmerkmal	P260
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Post hoc
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Post hoc
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post hoc

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner

Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als "Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"⁸, "Multiple-Treatment-Meta-Analysen"⁹ oder auch "Netzwerk-Meta-Analysen"¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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

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;

<sup>23(20): 3105-3124.

&</sup>lt;sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. 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 der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.
- Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.
- Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).
- Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin vs. Insulin in Kombination mit Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie) identifiziert wurde, 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 4.3.2enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Zulassungsstu die (ja/nein)	Sponso r (ja/nei n)	Status (abgeschlossen/abgebroch en/laufend)	Studiendau er	Therapiearme
P051	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD + stabile Insulindosis +/- Metf ormin ≥ 1500 mg/Tag - Placebo + stabile Insulindosis +/- Met formin ≥ 1500 mg/Tag
TECO S	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)
P254	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD + stabile Insulindosis +/- Metf ormin ≥ 1500 mg/Tag - Placebo + stabile Insulindosis +/- Metf ormin ≥ 1500 mg/Tag
P260	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD + Insulin (Insulindosis- steigerung war möglich) +/- Metfor min ≥ 1500 mg/Tag - Placebo + Insulin (Insulindosis- steigerung war möglich) +/- Metfor min ≥ 1500 mg/Tag
P365	nein	jaª	abgeschlossen, Publikation wird erstellt	24 - 26 Wochen	Im Krankenhaus: - Sitagliptin 50 - 100 mg QD + Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) + schnellwi rksames Insulinanalogon

Studie	Zulassungsstu die (ja/nein)	Sponso r (ja/nei n)	Status (abgeschlossen/abgebroch en/laufend)	Studiendau er	Therapiearme
					(Lispro, Aspart oder Glulisin) falls erforderlich - Basis-Bolus- Therapie mit Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) und schnellwirksamem Insulinanalogon vor dem Essen + schnellwirks ames Insulinanalogon falls erforderlich
					Nach Krankenhausentlassung: - Entlassung mit HbA1c ≤ 7 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1000 mg BID)
					- Entlassung mit HbA1c zwischen 7 % und 9 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1000 mg BID) + Glargin 50 % (Dosisanpassung war möglich)
					- Entlassung mit HbA1c > 9 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1000 mg BID) + Glargin 80 % (Dosisanpassung war möglich)
P370	nein	jaª	laufend	24 Wochen	Sitagliptin 100 mg QD

Studie	Zulassungsstu die (ja/nein)	Sponso r (ja/nei n)	Status (abgeschlossen/abgebroch en/laufend)	Studiendau er	Therapiearme
					Placebo Therapie zusätzlich zur bereits bestehenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P839	nein	jaª	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).
P840	nein	ja ^a	laufend	12 Wochen	 Sitagliptin/Metformi n (max. 50/1000 mg BID), Insulin und Lebensstilanpassung Standardversorgung
P845	nein	ja	laufend ^b	30 Wochen	 Sitagliptin 100 mg QD + Insulin 10 IE QD (Insulindosis- Steigerung war möglich) + Metformi n ≥ 1500 mg/Tag Placebo + Insulin 10 IE QD (Insulindosis- Steigerung war möglich) + Metformi n ≥ 1500 mg/Tag
P856	nein	ja ^a	laufend	1 Woche	 Sitagliptin Placebo Begleitmedikation mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin war möglich.
P859	nein	ja ^a	laufend	12 Wochen	 Sitagliptin 100 mg QD Placebo Begleitmedikation mit Insulin, Metformin, SGLT-2 Inhibitoren, Glinide oder Glitazone (als Mono- oder

Studie	Zulassungsstu die (ja/nein)	Sponso r (ja/nei n)	Status (abgeschlossen/abgebroch en/laufend)	Studiendau er	Therapiearme
					Kombinationstherapie) war erforderlich.
407-00	nein	jaa	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD + Metfor min ≥ 1000 mg BID + Insulin > 10 IE QD/BID
					- Glimepirid 1 - 3 mg QD + Metfo rmin ≥ 1000 mg BID + Insulin > 10 IE QD/BID

a: Finanzieller Sponsor

BID: Bis In Die (zweimal täglich); IE: Internationale Einheit; QD: Quaque Die (einmal täglich); SGLT-2: Sodium/Glucose-Cotransporter-2; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

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

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

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

b: Aufnahme von Patienten in die Studie hat noch nicht begonnen

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P051	Vergleichsintervention (stabile Insulindosis)
TECOS	Vergleichsintervention
P254	Vergleichsintervention (stabile Insulindosis)
P365	Vergleichsintervention in Phase B
P370	Patientenpopulation
P839	Vergleichsintervention
P840	Vergleichsintervention
P845	Patientenpopulation
P856	Vergleichsintervention
P859	Vergleichsintervention
407-00	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 definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 2.074 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 23 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 23 Publikationen erfüllte 1 Publikation die Einschlusskriterien.

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

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

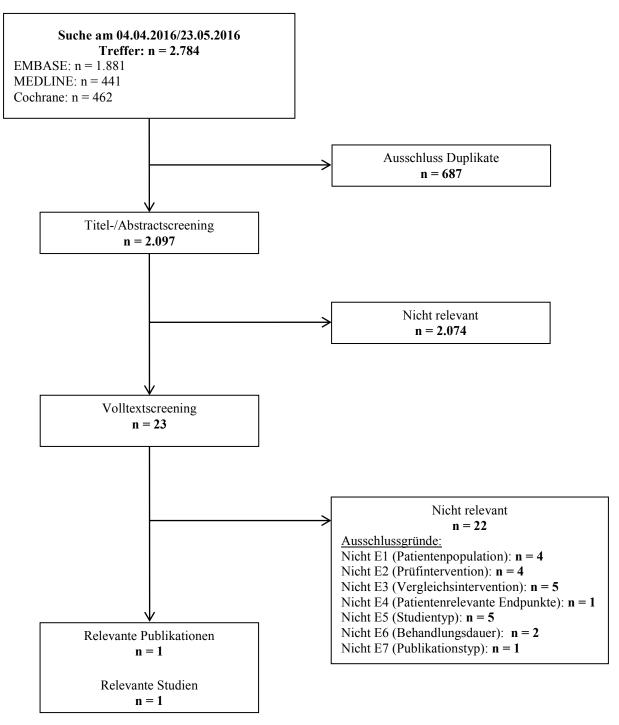


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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 vier relevante Treffer, die sich alle auf die gleiche Studie beziehen. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (Tabelle 4-5).

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/- abgebrochen/- laufend)
P260	Clinicaltrials.gov (35) EU-Clinical Trials Register (36) ICTRP Search Portal (37, 38)	ja	ja	abgeschlossen

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studi	enkategorie		Ve	erfügbare Quellen ^a	
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden	gesponsert e Studie ^b	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation
	Arzneimittels (ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
P260	ja	ja	nein	ja (13)	ja (35-38)	nein

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.

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.

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.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
P260 (NCT01462266)	RCT, doppelblind, parallel, placebo-	Erwachsene Patienten	Sitagliptin + Insulin (mit	Run-in: 2 Wochen	127 Zentren: Asien-Pazifik (12)	Primärer Endpunkt: Insulindosis
(NC101402200)	kontrolliert	(18 - 80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c	Möglichkeit zur Intensivierung der Dosis) +/- Metformin (N = 330)	Behandlung: 24 Wochen	Europa (55) Naher Osten (4) Südafrika (4) Lateinamerika (18) Nordamerika (34)	Sekundäre Endpunkte: HbA1c, Nüchternplasma- glukose (FPG)
		7,5 - 11,0 % für Patienten ohne Sulfonylharnstoff, 7,0 - 10,0 % für Patienten mit Sulfonylharnstoff) und Insulin Vorbehandlung +/- Metformin	Placebo + Insulin (mit Möglichkeit zur Intensivierung der Dosis) +/- Metformin (N = 330)		Zeitraum: 01/2012 - 06/2013	Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
P260	Sitagliptin 100 mg QD + Insulin (mit Möglichkeit zur Intensivierung der Dosis) (+/- Metformin)	Placebo 100 mg QD + Insulin (mit Möglichkeit zur Intensivierung der Dosis) (+/- Metformin)	Aktive Behandlung mit stabiler Insulindosis von 15 – 150 U/Tag (+/- 10 %) über mind. 10 Wochen vor Studienbeginn mit einem der folgenden Insuline: - Mischinsulin mit > 70 % Basalinsulin - Intermediär-Insulin - Langwirksames Insulin
			Zielwertgerichtete Insulintherapie (s. Tabelle 4-9)
			Keine Behandlung mit einem DPP-4, Glitazon oder GLP-1 in den 12 Wochen zuvor.
			Keine Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulin.

Tabelle 4-9: Guidance gemäß Protokollvorgabe für die Insulindosissteigerung

Morgendlicher Nüchternblutzuckerwert	Insulindosissteigerung
> 100 mg/dl (5,6 mmol/l) an drei aufeinanderfolgenden Morgen	Dosissteigerung um 2 IU
> 180 mg/dl (10,0 mmol/l) an drei aufeinanderfolgenden Morgen	Dosissteigerung um 4 IU
≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) zu jeder Zeit	Kontaktieren des behandelnden Arztes. Wenn behandelnder Arzt nicht erreicht werden kann, Insulindosisreduktion um 4 IU
Morgendlicher Blutzuckerzielwert: 72 – 100 mg/dl (4,0 – 5,6 mmol/l) IU: International Unit	

Bei der Studie P260 handelt es sich gemäß Protokollvorgabe um eine Studie, die für das AWG E interpretierbar ist. Die Kriterien für den Nüchternplasmaglukosezielwert und der entsprechenden Insulindosissteigerung wurden analog in der Studie *AWARD-4* durchgeführt und vom G-BA akzeptiert: "Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt" (6).

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

	Studie	P260
Charakteristika	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	Insulin ^a (+/- Metformin)
	$N^b = 330$	$N^{b} = 330$
Geschlecht, n (%)	,	
Männlich	151 (45,8)	165 (50,0)
Weiblich	179 (54,2)	165 (50,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	59,3 (8,9)	58,3 (9,7)
Median (Spannweite)	60,0 (20,0 - 78,0)	59,0 (28,0 - 80,0)
Körpergewicht (kg)		
Anzahl Patienten mit verfügbaren Werten	329	329
Mittelwert (SD)	87,1 (19,5)	88,3 (22,6)
BMI (kg/m ²)		
Anzahl Patienten mit verfügbaren Werten	329	329
Mittelwert (SD)	31,9 (5,8)	32,2 (6,6)
Diabetesdauer (Jahre)		
Mittelwert (SD)	13,2 (6,0)	13,7 (6,4)
HbA1c-Ausgangswert (%)		
Anzahl Patienten mit verfügbaren Werten	324	326
Mittelwert (SD)	8,7 (1,0)	8,8 (1,0)
HbA1c-Ausgangswwert (Kategorie), n (%)		
< 8,0 %	80 (24,2)	69 (20,9)
≥ 8,0 %	244 (73,9)	257 (77,9)
Nüchternplasmaglukose (mg/dl)		
Anzahl Patienten mit verfügbaren Werten	329	329
Mittelwert (SD)	176,1 (46,5)	176,8 (45,9)
Insulindosis zu Studienbeginn (mg)		
Anzahl Patienten mit verfügbaren Werten	328	329
Mittelwert (SD)	37,3 (20,8)	36,6 (21,3)
Hintergrund-Metformintherapie, n (%)		
Ja	279 (84,5)	281 (85,2)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	239 (72,4)	220 (66,7)
Asiatisch	32 (9,7)	34 (10,3)
Schwarz/afroamerikanisch	18 (5,5)	10 (3,0)
Andere	41 (12,4)	66 (20,0)

	Studie P260					
Charakteristika	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	Insulin ^a (+/- Metformin)				
	$N^{b} = 330$	$N^{b} = 330$				
Therapieabbrecher, n (%)						
Ja	35 (10,6)	27 (8,2)				

a: Intensivierung der Insulintherapie

BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; n: Anzahl 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.

Die Studie P260 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer gesicherten Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckereinstellung unter einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) unzureichend war. Ihr HbA1c-Ausgangswert lag zwischen 7.5 % und 11,0 %, bzw. 7,0 % und 10,0 %, wenn eine Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff bestand. Die Patienten mussten seit mindestens 10 Wochen eine Therapie mit Insulin in einer Dosis von 15 - 150 U/Tag (+/- 10 %) erhalten und wurden 24 Wochen mit 1.) Sitagliptin 100 mg QD plus Insulin (mit oder ohne Metformin), mit der Möglichkeit zur Intensivierung der Insulindosis, oder 2.) Insulin (mit oder ohne Metformin), mit der Möglichkeit zur Intensivierung der Insulindosis, behandelt. In der Studie bestand die Möglichkeit einer individuellen Optimierung der Insulinbehandlung in beiden Studienarmen durch Insulindosissteigerung entsprechend des Nüchternblutglukosewertes. Die EMA bestätigt dies wie folgt: "Zur Untersuchung der insulinsparenden Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) als Zugabe zu Insulin glargin mit oder ohne Metformin (mindestens 1.500 mg) während einer Intensivierung der Insulinbehandlung wurde eine 24-wöchige placebokontrollierte Studie mit 660 Patienten angelegt" (Fachinformation Sitagliptin). Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht somit den Einschlusskriterien. Folglich ist die Studie P260 geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet zu treffen.

Die Studienarme sind hinsichtlich der Eigenschaften der betrachteten Patienten vergleichbar. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der Insulindosis zu Woche 24. Relevante Sicherheitsendpunkte waren Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (kardiale und zerebrale Ereignisse), Symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch einen Blutzuckerwert

b: Anzahl an randomisierte Patienten

 \leq 70 mg/dl sowie \leq 50 mg/dl), Schwere Hypoglykämien sowie a priori operationalisierte Schwere Hypoglykämien.

Bei der Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der HbA1c-Werte in den Studienarmen zeigt sich eine stärker ausgeprägte Absenkung im Sitagliptin-Arm (Mittelwertdifferenz: -0,45; 95 %-KI: [-0,60; -0,29]; p < 0,001). Es ist davon auszugehen, dass durch die stärkere Blutzuckersenkung die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Hypoglykämien, zu Ungunsten von Sitagliptin verzerrt sind. Ferner ist – wie auch in den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Dulaglutid konstatiert – somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse (beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämie) auszugehen (6)

Tabelle 4-11: Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260					Mittlere	Sitagliptin + 1 (+/- Metformin) (+/- Metfor	vs. Insulin ^a
HbA1c	N^b	N°	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Studienende (SD)	Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^d	Mittelwert- differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	329	329	8,66 (0,98)	7,34 (1,08)	-1,31 (0,06)	-0,45	< 0,001
Insulin ^a (+/- Metformin)	329	329	8,81 (1,03)	7,90 (1,21)	-0,87 (0,06)	[-0,60; -0,29]	

Studienende nach 24 Wochen

- a: Intensivierung der Insulintherapie
- b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set
- c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
- d: cLDA-Methode, adjustiert für Behandlung Metforminstratum und Zeit.
- cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; HbA1c: Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Die Ergebnisse der durch die systematische Informationsbeschaffung identifizierten Studie P260 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

- I. Die Patienten in der Studie P260 wurden gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) behandelt: In der 4. Therapiestufe wird gemäß DDG/DGIM nach Therapieversagen unter einer stabilen Insulintherapie oder einer Zweifachkombination mit Insulin auf eine intensivierte Insulintherapie ggf. in Ergänzung zu einer Metformin-Hintergrundtherapie empfohlen.
- II. Im Jahre 2015 wurden ca. 22 bis 31 % in der GKV mit Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) behandelt (zur Methodik siehe Abschnitt 3.3.6 im Modul 3E).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ng ngs-			Verblindu	ng	ige		zial
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängig Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenz auf Studienebene
P260	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

In der Studie P260 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 für die Studie 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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- mortalität	Schwere Kardiovasku- läre Ereignisse	Hypo- glykämien	Unerwünschte Ereignisse	Veränderung des Körpergewichts
P260	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – **RCT**

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in

Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
P260	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.

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
P260	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunkts 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 Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

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

StudieP260	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a (+/- Metformin)		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)	
	Patienten mit Ereignis			Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d
Gesamtmortalität	329	2 (0,6)	329	1 (0,3)	1,95 [0,20; 18,83]	0,683

a: Intensivierung der Insulintherapie

Die Gesamtmortalität ist in beiden Gruppen vergleichbar (0,6% vs. 0,3%, Peto-Odds Ratio = 1,95; 95%-KI:[0,20; 18,83], p = 0,683) (Tabelle 4-16).

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

Da jeweils nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.

d: CSZ-Methode

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall

4.3.1.3.1.2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Studie	Operationalisierung
P260	Die Erhebung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde vom Patienten berichtet. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet. Es wurden die folgenden nicht tödlichen, schwerwiegenden Ereignisse analysiert:
	 Adjudizierte kardiale Morbidität: Die Klassifizierung des Endpunkts erfolgte mittels MedDRA System für Herzerkrankungen. Es wurden nicht tödliche, schwerwiegende Ereignisse analysiert.
	 Adjudizierte zerebrale Morbidität: Die Klassifizierung des Endpunkts erfolgte mittels MedDRA System für "Erkrankungen des Nervensystems". Es wurden nicht tödliche, schwerwiegende Ereignisse analysiert.
	Die in der Studie aufgetretenen schweren kardiovaskulären Ereignisse wurden vom CECC (Clinical Events Classification Committee) adjudiziert.
CECC: Clin	nical Events Classification Committee; 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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
P260	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

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.

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

Studie P260	U	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a Metformin)	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)	
	N^{b}	Patienten mit Ereignis n (%)	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Adjudizierte kardiale Morbidität	329	1 (0,3)	329	2 (0,6)	0,51 [0,05; 4,94]	0,683
Adjudizierte zerebrale Morbidität	329	1 (0,3)	329	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	0,530

a: Intensivierung der Insulintherapie

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse umfassen adjudizierte kardiale und adjudizierte zerebrale Ereignisse. In keinem der Endpunkte liegt ein Unterschied zwischen den Behandlungsregimen vor (Tabelle 4-19).

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

Da jeweils nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.

d: CSZ-Methode

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall

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 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
P260	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 Fremdhilfeerfordern 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.

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
P260	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunkts 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 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.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		(+/-	Insulin ^a Metformin)	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)	
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	329	83 (25,2)	329	116 (35,3)	0,72 [0,56; 0,91]	0,006
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	329	22 (6,7)	329	35 (10,6)	0,63 [0,38; 1,05]	0,075
Schwere Hypoglykämien	329	10 (3,0)	329	13 (4,0)	0,77 [0,34; 1,73]	0,564
Schwerwiegende Hypoglykämien	329	4 (1,2)	329	4 (1,2)	1,00 [0,25; 3,96]	> 0,999

a: Intensivierung der Insulintherapie

Es ist ein signifikant geringeres Risiko einer symptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert \leq 70 mg/dl unter Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) vs. Insulin (mit oder ohne Metformin) zu beobachten (RR = 0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,91]; p = 0,006). Während 25 % der Patienten unter Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) eine symptomatische Hypoglykämie aufweisen, sind es unter Insulin (mit oder ohne Metformin) 35 %.

Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl war trotz stärkerer HbA1c-Senkung ein numerischer Vorteil im Sitagliptin-Arm zu beobachten (RR = 0,63; 95 %-KI: [0,38; 1,05]; p = 0,075). Aufgrund der stärkeren HbA1c-Senkung im Sitagliptin-Arm ist anzunehmen, dass unter einer vergleichbaren HbA1c-Senkung in beiden Armen ein statistisch signifikanter Vorteil für Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl zugunsten von Sitagliptin vorliegen würde.

Die Raten der Schweren Hypoglykämien, sowie Schwerwiegenden Hypoglykämien sind unter Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) mit der unter Insulin (mit oder ohne Metformin) vergleichbar (Tabelle 4-22).

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.

d: CSZ-Methode

CSZ: Unbedingter exakter Test; 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.

Da jeweils nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 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 4-23: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung							
P260	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							
a: Nierenfunktionsstörung, Pankreatitis, Reaktionen an der Injektionsstelle								
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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
P260	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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 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 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		(+/-	Insulin ^a Metformin)	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)	
	Patienten mit Ereignis			Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b	
	N^a	n (%)	N^a	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse gesamt	329	213 (64,7)	329	230 (69,9)	0,93 [0,83;1,03]	0,212
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	329	13 (4,0)	329	12 (3,6)	1,08 [0,50;2,34]	0,899
Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignissen	329	6 (1,8)	329	6 (1,8)	1,00 [0,33;3,07]	> 0,999

a: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

Weder für Unerwünschte Ereignisse, noch für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse oder Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm (Tabelle 4-25).

b: Angabe des Peto-Odds Ratios statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.

c: CSZ-Methode

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a (+/- Metformin)		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)	
	Patienten mit Ereignis			Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d
Nierenfunktionsstörung	329	0 (0,0)	329	0 (0,0)	=	-
Pankreatitis	329	0 (0,0)	329	0 (0,0)	=	-
Reaktionen an der Injektionsstelle	329	0 (0,0)	329	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,82]	0,530

a: Intensivierung der Insulintherapie

Es liegt kein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung, Pankreatitis oder Reaktionen an der Injektionsstelle unter Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) vs. Insulin (mit oder ohne Metformin) vor (Tabelle 4-26).

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

Da jeweils nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 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.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts

Studie	Operationalisierung
P260	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.

d: CSZ-Methode

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
P260	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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 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 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260				Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)			
Körpergewicht (kg)	N^b	N°	Mittelwert zu Studienbegin n (SD)	Mittelwert zu Studienende (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	329	329	87,1 (19,5)	86,9 (19,2)	0,3 (0,2)	-0,3 [-0,8; 0,2]	0,200
Insulin ^a (+/- Metformin)	329	329	88,3 (22,6)	88,7 (22,9)	0,6 (0,2)		

Studienende nach 24 Wochen

- a: Intensivierung der Insulintherapie
- b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated
- c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
- d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung Metforminstratum und Zeit.
- cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsregimen in der Veränderung des Körpergewichts nach Studienbeginn vor (Tabelle 4-29).

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

Da jeweils nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel für die betrachteten Subpopulationen vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 Abschnitt 4.3.1.3.2 aufgelisteten Subgruppenanalysen berichtet.

Tabelle 4-30: Übersicht Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte – Studie P260

Subgruppenmerkmal	P260
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Post hoc
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Post hoc
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post hoc
Metformindosis (< 1700 mg vs. ≥ 1700 mg)	Post hoc

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

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 4-31: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260		iptin + Insulin ^a · Metformin)	Insulin ^a (+/- Metformin)			
Gesamtmortalität		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen		
	N ^b n (%)		$\mathbf{N^b}$	n (%)		
Alter			<u> </u>			
< 65 Jahre	246	1 (0,4)	241	0 (0,0)		
≥ 65 Jahre	83	1 (1,2)	88	1 (1,1)		
Geschlecht	1					
Männlich	151	1 (0,7)	164	1 (0,6)		
Weiblich	178	1 (0,6)	165	0 (0,0)		
Region	1					
Deutschland	4	0 (0,0)	8	1 (12,5)		
Rest der Welt	325	2 (0,6)	321	0 (0,0)		
Metformin						
< 1700 mg	30	0 (0,0)	27	0 (0,0)		
	249	2 (0,8)	253	1 (0,4)		

Die Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-31).

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 4-32: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für adjudizierte kardiale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260	Sitagliptin +	Insulin ^a (+/- Metformin)	Insulin ^a (+/- Metformin)			
Adjuzierte kardiale Morbidität		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen		
	N^b	n (%)	N^b	n (%)		
Alter		·				
< 65 Jahre	246	1 (0,4)	241	1 (0,4)		
≥ 65 Jahre	83	0 (0,0)	88	1 (1,1)		
Geschlecht						
Männlich	151	1 (0,7)	164	1 (0,6)		
Weiblich	178	0 (0,0)	165	1 (0,6)		
Region		1				
Deutschland	4	0 (0,0)	8	0 (0,0)		
Rest der Welt	325	1 (0,3)	321	2 (0,6)		
Metformin						
< 1700 mg	30	0 (0,0)	27	0 (0,0)		
2	249	0 (0,0)	253	2 (0,8)		

Die Subgruppenanalysen für adjudizierte kardiale Morbidität zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für adjudizierte zerebrale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260	Sitagliptin + I	nsulin ^a (+/- Metformin)	Insulin	a (+/- Metformin)
Adjuzierte zerebrale Morbidität		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen
	N ^b n (%		N^b	n (%)
Alter				
< 65 Jahre	246	1 (0,4)	241	0 (0,0)
≥ 65 Jahre	83	0 (0,0)	88	0 (0,0)
Geschlecht				
Männlich	151	1 (0,7)	164	0 (0,0)
Weiblich	178	0 (0,0)	165	0 (0,0)
Region	1	,		
Deutschland	4	0 (0,0)	8	0 (0,0)
Rest der Welt	325	1 (0,3)	321	0 (0,0)
Metformin				

Studie P260	Sitagliptin +	Insulin ^a (+/- Metformin)	Insulin ^a (+/- Metformin)			
Adjuzierte zerebrale Morbidität		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen		
	N^b	n (%)	N^b	n (%)		
< 1700 mg	30	0 (0,0)	27	0 (0,0)		
≥ 1700 mg	249	1 (0,4)	253	0 (0,0)		

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

Die Subgruppenanalysen für adjudizierte zerebrale Morbidität zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-33).

4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien – RCT

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		(+/-	Insulin ^a - Metformin)	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)			
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		p-Wert für Interaktions- test	
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	(I ²)	
Alter								
< 65 Jahre	246	57 (23,2)	241	89 (36,9)	0,63 [0,47; 0,83]	0,001	0,071	
≥ 65 Jahre	83	26 (31,3)	88	27 (30,7)	1,02 [0,65; 1,60]	0,986	(69,35 %)	
Geschlecht								
Männlich	151	43 (28,5)	164	55 (33,5)	0,85 [0,61; 1,18]	0,364	0,167	
Weiblich	178	40 (22,5)	165	61 (37,0)	0,61 [0,43; 0,85]	0,003	(47,71 %)	
Region								
Deutschland	4	1 (25,0)	8	1 (12,5)	2,00 [0,16; 24,33]	0,732	0,415	
Rest der Welt	325	82 (25,2)	321	115 (35,8)	0,70 [0,56; 0,89]	0,003	(0,00 %)	
Metformin								
< 1700 mg	30	3 (10,0)	27	6 (22,2)	0,45 [0,12; 1,63]	0,245	0,571	
$\geq 1700 \text{ mg}$	249	66 (26,5)	253	95 (37,5)	0,71 [0,54; 0,92]	0,008	(0,00 %)	

a: Intensivierung der Insulintherapie

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios 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

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzucker ≤ 70 mg/dl lässt sich ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter (I^2 : 69,35 %; p = 0,071) und das Geschlecht (I^2 : 47,71; p = 0,167) ableiten (Tabelle 4-34).

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a - Metformin)	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)			
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl)	Patienten mit Ereignissen			Patienten mit Ereignissen	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		p-Wert für Interaktions test	
_ 3 ,	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	(I ²)	
Alter	•							
< 65 Jahre	246	18 (7,3)	241	27 (11,2)	0,65 [0,37; 1,15]	0,148	0,752	
≥ 65 Jahre	83	4 (4,8)	88	8 (9,1)	0,53 [0,17; 1,69]	0,288	(0,00 %)	
Geschlecht								
Männlich	151	13 (8,6)	164	18 (11,0)	0,78 [0,40; 1,55]	0,533	0,374	
Weiblich	178	9 (5,1)	165	17 (10,3)	0,49 [0,23; 1,07]	0,070	(0,00 %)	
Region								
Deutschland	4	1 (25,0)	8	1 (12,5)	2,00 [0,16; 24,33]	0,732	0,362	
Rest der Welt	325	21 (6,5)	321	34 (10,6)	0,61 [0,36; 1,03]	0,069	(0,00 %)	
Metformin	•							
< 1700 mg	30	1 (3,3)	27	2 (7,4)	0,45 [0,04; 4,69]	0,594	0,473	
$\geq 1700 \text{ mg}$	249	15 (6,0)	253	28 (11,1)	0,54 [0,30; 0,99]	0,045	(0,00 %)	

a: Intensivierung der Insulintherapie

Die Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzucker ≤ 50 mg/dl zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-35).

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios 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

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall

Schwere Hypoglykämien

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

Studie P260	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		(+/-	Insulin ^a - Metformin)	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)			
Schwere Hypoglykämien		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		p-Wert für Interaktions test	
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	(I ²)	
Alter								
< 65 Jahre	246	8 (3,3)	241	12 (5,0)	0,65 [0,27; 1,57]	0,530	0,363	
≥ 65 Jahre	83	2 (2,4)	88	1 (1,1)	2,12 [0,20; 22,95]	0,599	(0,00 %)	
Geschlecht				,				
Männlich	151	5 (3,3)	164	6 (3,7)	0,91 [0,28; 2,90]	0,897	0,706	
Weiblich	178	5 (2,8)	165	7 (4,2)	0,66 [0,21; 2,05]	0,533	(0,00 %)	
Region				·			1	
Deutschland	4	0 (0,0)	8	0 (0,0)	-	-		
Rest der Welt	325	10 (3,1)	321	13 (4,0)	0,76 [0,34; 1,71]	0,533	(-%)	
Metformin				·			1	
< 1700 mg	30	0 (0,0)	27	0 (0,0)	-	-	0,828	
$\geq 1700 \text{ mg}$	249	8 (3,2)	253	10 (4,0)	0,81 [0,33; 2,03]	0,712	(0,00 %)	

a: Intensivierung der Insulintherapie

Die Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-36).

Schwerwiegende Hypoglykämien

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260		iptin + Insulin ^a Metformin)	(+/-	Insulin ^a - Metformin)	Sitagliptin + In (+/- Metformin) vs (+/- Metform	s. Insulin ^a	
Schwerwiegende Hypoglykämien		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		p-Wert für Interaktions test
	N ^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	(I^2)
Alter							

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios 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

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall

Studie P260		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a - Metformin)	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)			
Schwerwiegende Hypoglykämien		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		p-Wert für Interaktions test	
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	(I^2)	
< 65 Jahre	246	3 (1,2)	241	4 (1,7)	0,73 [0,17; 3,26]	0,769	0,268	
≥ 65 Jahre	83	1 (1,2)	88	0 (0,0)	7,85 [0,16; 396,17]	0,364	(18,45 %)	
Geschlecht							1	
Männlich	151	4 (2,6)	164	2 (1,2)	2,14 [0,43; 10,77]	0,516	0,082	
Weiblich	178	0 (0,0)	165	2 (1,2)	0,12 [0,01; 2,00]	0,154	(66,86 %)	
Region	"						I	
Deutschland	4	0 (0,0)	8	0 (0,0)	-	-		
Rest der Welt	325	4 (1,2)	321	4 (1,2)	0,99 [0,25; 3,92]	> 0,999	(-%)	
Metformin								
< 1700 mg	30	0 (0,0)	27	0 (0,0)	-	-		
≥ 1700 mg	249	4 (1,6)	253	4 (1,6)	1,02 [0,26; 4,02]	> 0,999	(-%)	

a: Intensivierung der Insulintherapie

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Hypoglykämien lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ableiten (I^2 : 66,86 %; p = 0,082). In keiner der Gruppen wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm beobachtet (Tabelle 4-37).

4.3.1.3.2.4 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.

b: Anzahl an Patienten: All-patients-as-treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios 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

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a - Metformin)	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)			
Unerwünschte Ereignisse gesamt		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		p-Wert für Interaktions test	
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	(I^2)	
Alter (Jahre)	'					"		
< 65	246	161 (65,4)	241	170 (70,5)	0,93 [0,82;1,05]	0,248	0,940	
≥ 65	83	52 (62,7)	88	60 (68,2)	0,92 [0,74;1,14]	0,531	(0,00 %)	
Geschlecht	"					<u> </u>		
Männlich	151	94 (62,3)	164	111 (67,7)	0,92 [0,78;1,08]	0,364	0,943	
Weiblich	178	119 (66,9)	165	119 (72,1)	0,93 [0,81;1,07]	0,305	(0,00 %)	
Region	"					<u> </u>		
Deutschland	4	3 (75,0)	8	3 (37,5)	2,00 [0,69;5,76]	0,317	0,149	
Rest der Welt	325	210 (64,6)	321	227 (70,7)	0,91 [0,82;1,02]	0,102	(51,99 %)	
Metformin								
< 1700 mg	30	18 (60,0)	27	18 (66,7)	0,90 [0,61; 1,34]	0,662	0,870	
≥ 1700 mg	249	162 (65,1)	253	175 (69,2)	0,94 [0,83; 1,06]	0,530	(0,00 %)	

a: Intensivierung der Insulintherapie

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Region ableiten (I^2 : 51,99 %; p = 0,149). In keiner der Gruppen wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm beobachtet (Tabelle 4-38).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a (+/- Metformin)		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)			
Schwerwiegende UE		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		p-Wert für Interaktions test	
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	(I^2)	
Alter (Jahre)								
< 65	246	10 (4,1)	241	7 (2,9)	1,40 [0,54;3,62]	0,533	0,361	
≥ 65	83	3 (3,6)	88	5 (5,7)	0,64 [0,16;2,58]	0,559	(0,00 %)	

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios 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

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall

Studie P260		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a - Metformin)	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)			
Schwerwiegende UE		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d	p-Wert für Interaktions test	
	N^b	n (%)	N ^b		[95 %-KI]		(I^2)	
Geschlecht								
Männlich	151	8 (5,3)	164	10 (6,1)	0,87 [0,35;2,14]	0,778	0,301	
Weiblich	178	5 (2,8)	165	2 (1,2)	2,32 [0,46;11,78]	0,328	(6,42 %)	
Region								
Deutschland	4	1 (25,0)	8	2 (25,0)	1,00 [0,13;8,00]	>0,999	0,882	
Rest der Welt	325	12 (3,7)	321	10 (3,1)	1,19 [0,52;2,70]	0,753	(0,00 %)	
Metformin								
< 1700 mg	30	1 (3,3)	27	2 (7,4)	0,45 [0,04; 4,50]	0,594	0,479	
≥ 1700 mg	249	11 (4,4)	253	10 (4,0)	1,12 [0,47; 2,69]	0,848	(0,00 %)	

a: Intensivierung der Insulintherapie

Die Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-39).

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a (+/- Metformin)		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)			
Studienabbruch wegen UE		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		p-Wert für Interaktions test	
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	(I ²)	
Alter (Jahre)				·				
< 65	246	6 (2,4)	241	4 (1,7)	1,47 [0,42;5,14]	0,579	0,132	
≥ 65	83	0 (0,0)	88	2 (2,3)	0,14 [0,01;2,29]	0,223	(55,83 %)	
Geschlecht				·				
Männlich	151	3 (2,0)	164	3 (1,8)	1,09 [0,22;5,30]	0,982	0,890	
Weiblich	178	3 (1,7)	165	3 (1,8)	0,93 [0,19;4,53]	0,990	(0,00 %)	
Region								
Deutschland	4	0 (0,0)	8	0 (0,0)	-	-		
Rest der Welt	325	6 (1,8)	321	6 (1,9)	0,99 [0,32;3,03]	>0,999	(-%)	

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios 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

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie P260		liptin + Insulin ^a - Metformin)			Sitagliptin + In (+/- Metformin) vs. (+/- Metform		
Studienabbruch wegen UE		Patienten mit Ereignissen		Patienten mit Ereignissen	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		p-Wert für Interaktions test
	N^b	n (%)	N^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	(I^2)
< 1700 mg	30	1 (3,3)	27	2 (7,4)	0,45 [0,04; 4,50]	0,594	0,441
≥ 1700 mg	249	2 (0,8)	253	3 (1,2)	0,68 [0,12; 3,95]	0,753	(0,00 %)

a: Intensivierung der Insulintherapie

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter ableiten (I²: 55,83 %; p = 0,132). In keiner der Gruppen wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm beobachtet (Tabelle 4-40).

4.3.1.3.2.5 Veränderung des Körpergewichts – RCT

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Angabe des Peto-Odds Ratios 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

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie P260						Sitagliptin + Insulin ^a (+/- ws. Insulin ^a (+/- Me		
Körpergewicht (kg)	N^b	N ^c	Mittelwert zu	Mittelwert zu	Mittlere Änderung vs.	Mittelwertdifferenz ^d	p-Wert ^d	p-Wert für Interaktions- test
	N	N	Studienbeginn (SD)	Studienende (SD)	Studienbeginn (SE) ^d	[95 %-KI]	p-Wert	(I^2)
Alter	1							
< 65 Jahre								
Sitagliptin + Insulina (+/- Metformin)	246	246	88,5 (20,5)	88,4 (20,3)	0,4 (0,2)	-0,3	0,313	
Insulin ^a (+/- Metformin)	241	241	89,1 (23,3)	89,9 (23,6)	0,7 (0,2)	[-0,9; 0,3]		0.002
≥ 65 Jahre								0,892 (0,00 %)
Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	83	83	82,8 (15,7)	82,6 (15,3)	0,1 (0,3)	-0,4	0.227	(0,00 70)
Insulin ^a (+/- Metformin)	88	88	85,9 (20,2)	85,4 (20,6)	0,4 (0,3)	[-1,1; 0,4]	0,337	
Geschlecht								1
Männlich								
Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	151	151	94,5 (17,5)	94,5 (17,5)	0,2 (0,3)	-0,4	0.220	
Insulin ^a (+/- Metformin)	164	164	96,1 (24,1)	96,4 (24,5)	0,6 (0,2)	[-1,1; 0,4]	0,328	
Weiblich								0,901
Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	178	178	80,7 (18,9)	80,9 (18,5)	0,4 (0,2)	-0,3		(0,00 %)
Insulin ^a (+/- Metformin)	165	165	80,5 (17,9)	81,1 (18,4)	0,7 (0,2)	[-1,0; 0,4]	0,393	
Region								
Deutschland								
Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	4	4	99,7 (16,3)	99,5 (19,2)	0,8 (1,1)	-1,1	0.415	
Insulin ^a (+/- Metformin)	8	8	92,5 (11,6)	93,7 (14,6)	1,9 (0,8)	[-4,1; 1,8]	0,415	
Rest der Welt								0,541
Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	325	325	86,9 (19,5)	86,8 (19,2)	0,3 (0,2)	-0,3	0.225	(0,00 %)
Insulin ^a (+/- Metformin)	321	321	88,2 (22,8)	88,5 (23,1)	0,6 (0,2)	[-0,8; 0,2]	0,225	

Studie P260						Sitagliptin + Insulin ^a (+/- ws. Insulin ^a (+/- Me		
Körpergewicht (kg)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Studienende (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	p-Wert für Interaktions- test (I²)
Metformin								
< 1700 mg								
Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	30	30	77,5 (20,6)	76,9 (21,0)	-0,0 (0,6)	-1,1	0.227	
Insulin ^a (+/- Metformin)	27	27	79,7 (15,8)	79,9 (16,2)	1,0 (0,6)	[-2,8; 0,7]	0,227	
≥ 1700 mg								0,381
Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)	249	249	89,4 (18,5)	89,4 (18,5)	0,2 (0,2)	-0,3	0.246	(0,00 %)
Insulin ^a (+/- Metformin)	253	253	90,2 (21,8)	90,6 (21,8)	0,5 (0,2)	[-0,8; 0,3]	0,346	

Studienende nach 24 Wochen

a: Intensivierung der Insulintherapie

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung Metforminstratum und Zeit.

cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Die Subgruppenanalysen für die Veränderung des Körpergewichts zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-41).

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 der Studie P260. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer gesicherten Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckereinstellung unter einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) unzureichend war. Dargestellt werden die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 4-42).

Tabelle 4-42: Übersicht der Ergebnisse des direkten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin)

Endpunkt		iptin + Insulin ^a - Metformin)	Insulin ^a (+/- Metformin)		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)	
Mortalität	N^b	n (%)	N^b	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Gesamtmortalität	329	2 (0,6)	329	1 (0,3)	1,95 [0,20; 18,83]	0,683
Morbidität	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Adjudizierte kardiale Morbidität	329	1 (0,3)	329	2 (0,6)	0,51 [0,05; 4,94]	0,683
Adjudizierte zerebrale Morbidität	329	1 (0,3)	329	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	0,530
Hypoglykämien	N^b	n (%)	N^b	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	329	83 (25,2)	329	116 (35,3)	0,72 [0,56; 0,91]	0,006
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	329	22 (6,7)	329	35 (10,6)	0,63 [0,38; 1,05]	0,075
Schwere Hypoglykämien ^e	329	10 (3,0)	329	13 (4,0)	0,77 [0,34; 1,73]	0,564
Schwerwiegende Hypoglykämien ^f	329	4 (1,2)	329	4 (1,2)	1,00 [0,25; 3,96]	> 0,999
Veränderung des Körpergewichts	$\mathbf{N^b}$	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	N^b	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert ^d

Endpunkt	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a (+/- Metformin)		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)	
Veränderung zum Ausgangswert in kg	329	0,3 (0,2)	329	0,6 (0,2)	-0,3 [-0,8; 0,2]	0,200
Unerwünschte Ereignisse	N^{b}	n (%)	$\mathbf{N^b}$	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse gesamt	329	213 (64,7)	329	230 (69,9)	0,93 [0,83; 1,03]	0,212
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	329	13 (4,0)	329	12 (3,6)	1,08 [0,50; 2,34]	0,899
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	329	6 (1,8)	329	6 (1,8)	1,00 [0,33; 3,07]	> 0,999
Nierenfunktionsstörung ^g	329	0 (0,0)	329	0 (0,0)	-	-
Pankreatitis ^g	329	0 (0,0)	329	0 (0,0)	-	-
Reaktionen an der Injektionsstelle ^g	329	0 (0,0)	329	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,82]	0,530

a: Intensivierung der Insulintherapie

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität unter Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) ist mit der unter Insulin (mit oder ohne Metformin) vergleichbar: in der Studie traten 3 Todesfälle auf (Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin): n = 2 (0,6%), Insulin (mit oder ohne Metformin): n = 1 (0,3%)).

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit adjudizierten kardialen bzw. adjudizierten zerebralen Ereignissen unter Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) ist mit dem unter Insulin (mit oder ohne Metformin) vergleichbar.

Hypoglykämien

Es ist ein signifikant geringeres Risiko einer symptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl unter Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zu Insulin (mit oder ohne Metformin) zu beobachten (RR = 0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,91]; p = 0,006). Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl war trotz stärkerer HbA1c-Senkung ein numerischer Vorteil im Sitagliptin-Arm zu beobachten (RR = 0,63; 95 %-KI: [0,38; 1,05]; p = 0,075). Die Raten der Schwerwiegenden Hypoglykämien, sowie der a priori operationalisierten schweren Hypoglykämien sind unter

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: 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.

f: 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.

g: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) mit der unter Insulin (mit oder ohne Metformin) vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen unter Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) ist mit dem unter Insulin (mit oder ohne Metformin) vergleichbar. Es zeigte sich für keinen der Endpunkte (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Auftreten einer Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung, Reaktionen an der Injektionsstelle)) ein statisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) und Insulin (mit oder ohne Metformin).

Veränderung des Körpergewichts

Für die Veränderung des Körpergewichts im Verlauf der Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) und Insulin (mit oder ohne Metformin).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.2 Nicht zutreffendCharakteristika 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 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
Nicht zutre	ffend				

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 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studie	Intervention	<vergleichs-< th=""><th><vergleichs-< th=""><th><vergleichs-< th=""></vergleichs-<></th></vergleichs-<></th></vergleichs-<>	<vergleichs-< th=""><th><vergleichs-< th=""></vergleichs-<></th></vergleichs-<>	<vergleichs-< th=""></vergleichs-<>
Studien		therapie 1>	therapie 2>	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 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutref	fend

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	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 4-47: 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 zutreffer	nd

Nicht zutreffend

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.

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 4-48: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

	t der	ler iquate von anten	Verb	olindung	ge	spekte
Studie	Zeitliche Parallelitäi Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäqu Berücksichtigung voi prognostisch relevani Faktoren	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängi Berichterstattung	Keine sonstigen Asp
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 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutref	end

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 4-50: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.

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 (39). 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 (30, 40).

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 (9):

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)] (41). Die Abbildung 2 zeigt die Zusammenfassung der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern (42). Das Flussdiagramm veranschaulicht die kardiovaskuläre Datenlage der Sulfonylharnstoffe.

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

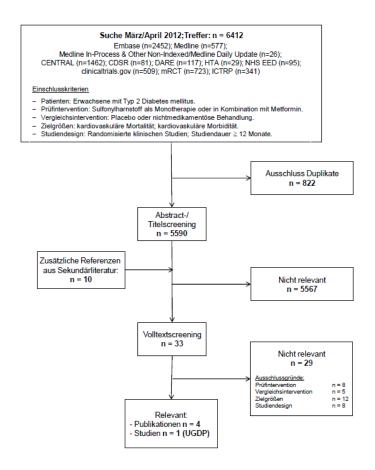


Abbildung 2: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonylharnstoff – Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregister

- 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 %-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]) (43).
- 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 $(9.7 \% \text{ vs. } 5.2 \%; \text{ Relatives Risiko} = 1.96; p(\log \text{ rank}) = 0.039; \text{ NNH} = 23 \text{ über } 6-7$ 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. kardiovaskulären Schaden der Kombination gegen einen Sulfonylharnstoff + Metformin.
- der Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft wird dieser Themenkomplex wie folgt zusammengefasst (44):

"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 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 (45) 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 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 wird 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 wird und nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-51: Studienpool – weitere Untersuchungen

	Studi	enkategorie		verfügbare Quellen ^a			
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponsert e Studie Dritter (ja/nein) (ja/nein)		Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation (ja/nein	
	(ja/nein)			(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	[Zitat])	
TECOS	nein	ja	nein	ja (46)	ja (47-50)	ja (39, 51- 53)	

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.

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.

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.

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 4-52: 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
	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	Patienten) 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)	Primärer Endpunkt: MACE Plusa Weitere patientenrelevante Endpunkte: - MACEb - Mortalität - kardiovaskuläre Ereignisseccintensivierung - Schwere Hypoglykämien - Unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessedinesivierung - Veränderung des Körpergewichts
					Norwegen (6) Polen (24)	

Rumänien (14)
Russland (26)
Schweden (9)
Singapur (3)
Slowakei (7)
Spanien (13)
Südafrika (21)
Taiwan (13)
Tschechische 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.

- $b: Kardiovaskul\"{a}rer\ Tod,\ nicht-t\"{o}dlicher\ Schlaganfall,\ nicht-t\"{o}dlicher\ Myokardinfarkt.$
- 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; QD: Quaque Die (einmal täglich); RCT: Randomized Controlled Trial; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Tabelle 4-53: 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:	eGFR \geq 50 ml:	Vorbehandlung:
(NCT00790205)	Sitagliptin 100 mg QD eGFR 30 – 50 ml: Sitagliptin 50 mg QD	Placebo 100 mg QD eGFR 30 - 50 ml: Placebo 50 mg QD	- 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 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	TECOS					
	Sitagliptin N ^a = 7.332	Placebo N ^a = 7.339				
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/m²)						
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 ^a = 7.332	Placebo N ^a = 7.339			
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 A1cITT: Intention to Treat; KHK: koronare Herzkrankheit; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; SD: Standardabweichung; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

In die 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 3 und Tabelle 4-55 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 (5, 54) für den Nachweis, dass die Therapie mit einem neu zugelassenen Antidiabetikum zu keiner klinisch signifikanten Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse führt. Die Nichtunterlegenheitsschwelle war ein Hazard Ratio von 1,30 in der Per-Protokol-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.

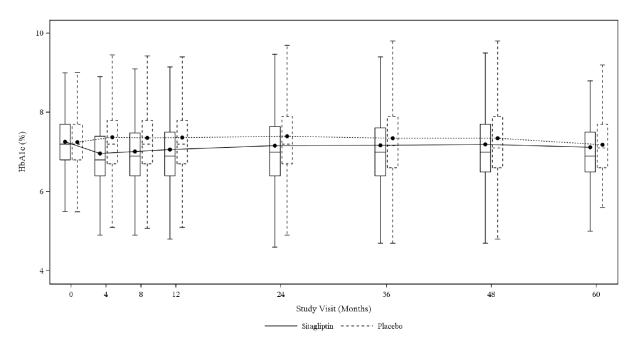


Abbildung 3: Zeitlicher HbA1c-Verlauf für Studie TECOS (ITT-Population)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	8						Sitagliptin vs. Placeb		
HbA1c Na		N^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	N°	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	< 0,001	
Placebo	7.339	7.331	7,3 (0,6)	1.383	7,3 (1,2)	0,1 (1,2)	[-0,15;-0,06]	< 0,001	

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat

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 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

	ng gs-		Verblindu	ng	gige		ial			
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängi Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenz auf Studienebene			
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.

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

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	MACE Plus ^b	MACE	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

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.

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

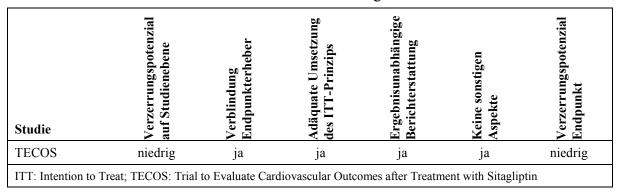
c: Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt.

Tabelle 4-58: 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:
	 Todesfällen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen^a (Kardiovaskuläre Mortalität)
	 Todesfällen 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: Kardiovas	skuläre Mortalität berücksichtigt auch Todesfälle mit unbekannter Todesursache.
TECOS: Tri	al 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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen



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 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Si	tagliptin]	Placebo	Sitagliptin vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis Patienten mit Ereignis		Hazard Ratio ^b			
	Nª	n (%)	N^a	n (%)	[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

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 4-60). 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 4-61: 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.

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

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MACE Plus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

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

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 4-63: 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 %-Konfidenzintervallgrenze 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	
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Hazard Ratio ^b	p-Wert ^c
	N ^a	n (%)	N^a	n (%)	[95 %-KI]	(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 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 4-63). 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 4-64: Operationalisierung des Endpunkts MACE – weitere Untersuchungen

	<u> </u>
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.
	ical Events Classification Committee; MACE: Major Adverse Cardiac Events; TECOS: Trial to Evaluate llar 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 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	Γreat; TECOS: Trial	to Evaluate Card	liovascular Outco	mes after Treatm	nent with Sitaglip	otin

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 4-66: 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

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

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 %-Konfidenzintervallgrenze 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

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 4-66). 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.

4.3.2.3.3.1.4 Kardiovaskuläre Endpunkte – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-67: 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: Clinic	cal Events Classification Committee; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment tin

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 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 T	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 4-69: Ergebnisse für kardiovaskuläre Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Hazard Ratio ^b	
	N^a	n (%)	N^a	n (%)	[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

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

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

einer Herzinsuffizienz sowie eine Revaskularisierung. In keinem der Endpunkte liegt ein Unterschied zwischen den Behandlungsregimen vor (Tabelle 4-69).

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 (53):

- 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 4-88)

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.

4.3.2.3.3.1.5 Therapieintensivierung – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-70: 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 4-71: 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 T	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 4-72: Ergebnisse für Therapieintensivierung – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Si	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 4-72). 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.

4.3.2.3.3.1.6 Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-73: 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: Tria	al 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 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 4-75: Ergebnisse für Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Hazard Ratio ^b	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	[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

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 4-75). 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.

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

4.3.2.3.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-76: 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
	 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.
	 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: Clir	nical Events Classification Committee; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TECOS: Trial

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.

to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Tabelle 4-77: 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 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Sitagliptin			Placebo	Sitagliptin vs. Placebo	
	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	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)

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 4-78).

b: Miettinen & Nurminen Methode

c: Fisher's Exact

KI: Konfidenzintervall; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Hazard Ratio ^b	
	N^a	n (%)	N^a	n (%)	[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

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 4-79).

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 4-80: 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	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.

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

Tabelle 4-81: 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 4-82: 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 treten Hospitalisierungen signifikant seltener auf als unter Placebo (HR = 0,93; 95 %-KI: [0,87; 0,99]; p = 0,031) (Tabelle 4-82). 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 4-83: 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.
TECOS: Tria	al 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 4-84: 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 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen

Studie TECO	S						Sitagliptin vs	. Placebo
Körper- gewicht			Mittelwert zu Studienbeginn		Mittelwert zu Monat 48	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn	Mittelwert- differenz ^d	
	Na	N^b	(SD)	N^c	(SD)	(SD)	[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	0,942
Placebo	7.339	7.303	85,1 (19,1)	1.380	83,0 (18,1)	-1,1 (6,0)	[-0,14; 0,16]	0,942

- 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 4-85). 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.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Im Folgenden werden die in der Studie a-priori definierten Subgruppenanalysen dargestellt (Tabelle 4-86). Diese beschränken sich auf den Endpunkt MACE Plus und den kardiovaskulären Endpunkt Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz.

Tabelle 4-86: Übersicht Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

	Enc	dpunkt
Subgruppe	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 (\leq Median vs. $>$ Median; $<$ 5 Jahre vs. $5-15$ Jahre vs. \geq 15 Jahre)	X	

	E	ndpunkt
Subgruppe	MACE Plus	Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
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 (\leq Median vs. $>$ Median; $<$ 30 kg/m ² vs. \geq 30 kg/m ²)	X	
eGFR zu Studienbeginn (< 60 ml/min/1,73m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73m²)	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 \leq 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

4.3.2.3.3.2.1 MACE Plus – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE Plus – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	Sitagliptin			Placebo	Sitagliptin vs. Placebo		
MACE Plus ^a	$\mathbf{N^b}$	Patienten mit Ereignis n (%)	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	
Alter bei Randomisierung			1	-			
≤ Median (= 65 Jahre)	3.676	331 (9,0)	3.640	338 (9,3)	0,95 [0,82; 1,11]	0.452	
> Median (= 65 Jahre)	3.498	447 (13,6)	3.537	473 (13,4)	1,02 [0,90; 1,16]	0,473	
< 65 Jahre	3.315	293 (8,8)	3.301	300 (9,1)	0,95 [0,81; 1,12]	0.555	
≥ 65 Jahre	3.859	515 (13,3)	3.876	511 (13,2)	1,01 [0,90; 1,15]	0,557	
< 75 Jahre	6.204	638 (10,3)	6.143	643 (10,5)	0,97 [0,87; 1,08]	0.246	
≥ 75 Jahre	970	170 (17,5)	1.034	168 (16,2)	1,09 [0,88; 1,35]	0,346	
Geschlecht	II.		II.	,			
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]	0,706	
Ethnie							
Weiß	4.955	597 (12,0)	5.002	617 (12,3)	0,97 [0,87; 1,08]		
Schwarz	206	21 (10,2)	241	37 (15,4)	0,62 [0,36; 1,07]	0.060	
Asiatisch	1.654	162 (9,8)	1.611	140 (8,7)	1,11 [0,89; 1,40]	0,262	
Andere	517	59 (11,4)	485	57 (11,8)	0,97 [0,67; 1,40]		
Geografische Region	1		'				
Asiatisch-pazifisch und andere	2.313	265 (11,5)	2.252	235 (10,4)	1,09 [0,91; 1,30]		
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]	0,534	
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 Diabeteserkranku	ing						
≤ 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]	0,116	
< 5 Jahre	1.419	132 (9,3)	1.439	132 (9,2)	0,99 [0,78; 1,26]		
5 – 15 Jahre	3.759	406 (10,8)	3.752	449 (12,0)	0,89 [0,78; 1,02]	0,107	
≥ 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]	0.500	
> Median (= 7,2 %)	3.549	434 (12,2)	3.501	427 (12,2)	1,00 [0,88; 1,14]	0,592	
Behandlung mit Sulfonylhar	nstoffen (all	lein oder in Kombir	nation) zu S	tudienbeginn			
Ja	3.346	391 (11,7)	3.299	385 (11,7)	0,99 [0,86; 1,14]	0.041	
Nein	3.986	448 (11,2)	4.040	466 (11,5)	0,97 [0,85; 1,10]	0,841	
Behandlung mit Metformin	(allein oder	in Kombination) zu	Studienbe	ginn			
Ja	5.936	619 (10,4)	6.030	670 (11,1)	0,93 [0,83; 1,04]	0.006	
Nein	1.396	220 (15,8)	1.309	181 (13,8)	1,13 [0,93; 1,38]	0,086	

Studie TECOS	S	itagliptin		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 Thiazolidin	dionen (allei	n oder in Kombina	tion) zu Stı	ıdienbeginn			
Ja	196	24 (12,2)	200	26 (13,0)	0,86 [0,49; 1,49]	0.626	
Nein	7.136	815 (11,4)	7.139	825 (11,6)	0,98 [0,89; 1,08]	0,636	
Behandlung mit Insulin (alle	in oder in K	Combination) zu Stu	ıdienbeginr	1			
Ja	1.724	240 (13,9)	1.684	229 (13,6)	1,01 [0,85; 1,21]	0.500	
Nein	5.608	599 (10,7)	5.655	622 (11,0)	0,96 [0,86; 1,08]	0,629	
BMI	"			1			
≤ Median (= 29,5 kg/m²)	3.668	434 (11,8)	3.597	393 (10,9)	1,07 [0,94; 1,23]		
> Median (= 29,5 kg/m ²)	3.596	393 (10,9)	3.673	443 (12,1)	0,90 [0,78; 1,03]	0,070	
< 30 kg/m ²	3.907	468 (12,0)	3.828	419 (10,9)	1,08 [0,95; 1,24]	0.020	
$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	3.357	359 (10,7)	3.442	417 (12,1)	0,88 [0,76; 1,01]	0,030	
eGFR zu Studienbeginn				1			
< 60 ml/min/1,73 m ²	1.667	259 (15,5)	1.657	279 (16,8)	0,92 [0,78; 1,10]		
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	5.587	567 (10,1)	5.617	562 (10,0)	1,00 [0,89; 1,13]	0,443	
Systolischer Blutdruck				II.			
< 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	
$\geq 160 \text{ mm Hg}$	640	92 (14,4)	663	99 (14,9)	0,92 [0,70; 1,23]		
Diastolischer Blutdruck				1			
< 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	
$\geq 100 \text{ mm Hg}$	137	12 (8,8)	155	24 (15,5)	0,51 [0,25; 1,02]		
Raucherstatus				1			
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 I	Randomisier	ung		<u> </u>			
Ja	5.851	636 (10,9)	5.868	644 (11,0)	0,98 [0,88; 1,10]	0.005	
Nein	1.481	203 (13,7)	1.471	207 (14,1)	0,96 [0,79; 1,16]	0,827	
Einnahme von ACE-Hemme	rn/ARB bei	Randomisierung		1			
Ja	5.743	690 (12,0)	5.812	691 (11,9)	1,00 [0,90; 1,11]	0.244	
Nein	1.589	149 (9,4)	1.527	160 (10,5)	0,89 [0,71; 1,11]	0,364	
Einnahme von Diuretika bei	Randomisie	erung	1				
Ja	2.976	418 (14,0)	3.044	442 (14,5)	0,96 [0,84; 1,09]	0.500	
Nein	4.356	421 (9,7)	4.295	409 (9,5)	1,01 [0,88; 1,15]	0,600	
Einnahme von Calcium-Kan	al-Blockern	bei Randomisierui	ng	I.			
Ja	2.444	287 (11,7)	2.517	317 (12,6)	0,93 [0,79; 1,09]	0.170	
Nein	4.888	552 (11,3)	4.822	534 (11,1)	1,01 [0,89; 1,13]	0,458	

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

Studie TECOS	S	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 Beta-Blo	ckern bei Rando	misierung					
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]	0,446	
Einnahme von Aspirin b	oei Randomisier	ıng					
Ja	5.764	638 (11,1)	5.754	647 (11,2)	0,98 [0,88; 1,09]	0.007	
Nein	1.568	201 (12,8)	1.585	204 (12,9)	0,98 [0,81; 1,19]	0,986	
Frühere Hypertonie							
Ja	6.344	754 (11,9)	6.304	755 (12,0)	0,99 [0,89; 1,09]	0.500	
Nein	988	85 (8,6)	1.035	96 (9,3)	0,91 [0,68; 1,21]	0,590	
Frühere Herzinsuffizien	ız						
Ja	1.303	216 (16,6)	1.340	228 (17,0)	0,97 [0,80; 1,17]	0.966	
Nein	6.029	623 (10,3)	5.999	623 (10,4)	0,99 [0,88; 1,10]	0,866	

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

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 4-87).

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

4.3.2.3.3.2.2 Kardiovaskuläre Endpunkte – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz – weitere Untersuchungen

Studie TECOS	S	itagliptin		Placebo	Sitagliptin vs. Placebo		
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert'	
Alter bei Randomisierung	1		l	<u>'</u>			
≤ Median (= 65 Jahre)	3.676	76 (2,1)	3.640	74 (2,0)	1,00 [0,73; 1,38]	0.010	
> Median (= 65 Jahre)	3.498	148 (4,2)	3.537	153 (4,3)	0,98 [0,79; 1,23]	0,918	
Geografische Region				<u> </u>			
Asiatisch-pazifisch und andere	2.313	62 (2,7)	2.252	54 (2,4)	1,11 [0,77; 1,59]		
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]	0,479	
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]	0.047	
> Median (= 7,2 %)	3.549	110 (3,1)	3.501	110 (3,1)	1,00 [0,76; 1,30]	0,947	
Behandlung mit Thiazolidindio	nen (allein	oder in Kombinati	on) zu Stud	ienbeginn			
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]	0,868	
Behandlung mit Insulin (allein	oder in Kor	nbination) zu Stud	ienbeginn				
Ja	1.724	68 (3,9)	1.684	80 (4,8)	0,82 [0,59; 1,13]	0.150	
Nein	5.608	160 (2,9)	5.655	149 (2,6)	1,08 [0,87; 1,35]	0,158	
eGFR zu Studienbeginn				·			
< 60 ml/min/1,73 m ²	1.667	91 (5,5)	1.657	84 (5,1)	1,07 [0,80; 1,44]	0.515	
$\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	5.587	134 (2,4)	5.617	142 (2,5)	0,95 [0,75; 1,20]	0,515	
Systolischer Blutdruck							
< 140 mmHg	4.386	143 (3,3)	4.429	133 (3,0)	1,08 [0,86; 1,37]		
140 – 160 mmHg	2.283	63 (2,8)	2.228	71 (3,2)	0,86 [0,62; 1,21]	0,541	
$\geq 160 \text{ mmHg}$	640	22 (3,4)	663	24 (3,6)	0,93 [0,52; 1,65]		
Einnahme von ACE-Hemmern	bei Randor	nisierung					
Ja	3.932	147 (3,7)	3.932	141 (3,6)	1,04 [0,82; 1,31]	0.505	
Nein	3.400	81 (2,4)	3.407	88 (2,6)	0,92 [0,68; 1,24]	0,527	
Einnahme von ARB bei Rando	misierung		L	L			
Ja	2.052	54 (2,6)	2.120	70 (3,3)	0,80 [0,56; 1,14]		
Nein	5.280	174 (3,3)	5.219	159 (3,0)	1,08 [0,87; 1,33]	0,163	
Einnahme von Diuretika bei Ra	andomisieru	ıng	ı		·	=	
Thiaziddiuretika	1.682	60 (3,6)	1.782	57 (3,2)	1,12 [0,78; 1,61]		
Andere	1.294	104 (8,0)	1.262	95 (7,5)	1,05 [0,79; 1,38]	0,377	
Nein	4.356	64 (1,5)	4.295	77 (1,8)	0,81 [0,58; 1,13]		

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

Studie TECOS	Sitagliptin			Placebo	Sitagliptin vs. Placebo		
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	$\mathbf{N^a}$	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c	
Einnahme von Beta-Blockern b	ei Random	isierung		<u>'</u>			
Ja	4.647	158 (3,4)	4.675	170 (3,6)	0,93 [0,75; 1,16]	0.260	
Nein	2.685	70 (2,6)	2.664	59 (2,2)	1,17 [0,83; 1,66]	0,269	
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]	0,666	
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]	0,115	
Frühere Erkrankung der Koro	nararterien	ı		<u>.</u>			
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]	0,446	
NYHA-Klasse				·			
Keine	6.029	131 (2,2)	5.999	135 (2,3)	0,96 [0,76; 1,23]		
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]	0,124	
Nicht berichtet	209	29 (13,9)	214	16 (7,5)	1,94 [1,05; 3,57]		

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat.

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-Rezeptor-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 4-88).

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

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 4-89: 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° (0,645) ^f	
MACE ^d	7.332	745 (10,2)	7.339	746 (10,2)	0,99 [0,89; 1,10]	< 0,001° (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 weitere 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	S	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 %-Konfidenzintervallgrenze 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 (30, 40).

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 den 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 (39).

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.

Im Abschnitt 4.3.1 werden im Rahmen eines direkten Vergleichs des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ergebnisse der Studie P260 dargestellt. Entsprechend des 5. Kapitels, § 5 der Verfahrensordnung des G BA entspricht diese Studie der Evidenzstufe 1b.Der Nachweis des Zusatznutzens basiert auf der Studie P260. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer gesicherten Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckereinstellung unter einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) unzureichend war. Die Studie hatte insgesamt zwei Behandlungsarme:

1) Sitagliptin 100 mg QD plus Insulin (mit oder ohne Metformin), mit der Möglichkeit zur Intensivierung der Insulindosis, oder 2) Insulin (mit oder ohne Metformin), mit der Möglichkeit zur Intensivierung der Insulindosis, behandelt. Ausschlaggebend für die Eignung

der Studie zur Beantwortung der formulierten Fragestellung ist in beiden Behandlungsarmen Möglichkeit einer individuellen Insulindosisanpassung entsprechend Nüchternblutglukosewertes. den beiden Behandlungsarmen Das in angewandte Therapieregime entspricht der vom G-BA geforderten "zielwertgerichteten Insulintherapie mit dem Ziel einer normalen Blutzuckereinstellung" (6); die Ergebnisse der Studie P260 sind somit bewertungsrelevant. Die Studie dauerte 24 Wochen. Als patientenrelevante Endpunkte wurden Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse, Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse und Veränderung des Körpergewichts erhoben. 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.

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

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

Es zeigt sich kein Hinweis oder Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Metformindosis. Aus diesem Grund können die Ergebnisse und die daraus resultierenden Schlussfolgerungen des Januvia Dossiers AWG E auf das Janumet Dossier AWG C übertragen werden.

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen wie folgt feststellen (Tabelle 4-90):

Tabelle 4-90: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wei Ereignisanteil (Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metform Insulin ^a (+/- Metformin))	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens							
Mortalität	1									
Gesamtmortalität	Gesamtmortalität kein Zusatznutzen									
Morbidität										
Adjudizierte kardiale Morbidität	kein Zusatznutzen									
Adjudizierte zerebrale Morbidität	Kem Zusatzhutzen									
Hypoglykämien										
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	RR = 0,72 [0,56; 0,91]; p = 0,006 25,2 % vs. 35,3 %	0.01 0.1 10 100 Sitagliptin besser 2VT besser	beträchtlich ("eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")	Hinweis						
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)										
Schwere Hypoglykämien ^b	kein Zusatznutzen	kein Zusatznutzen								
Schwerwiegende Hypoglykämien ^c										
Veränderung des Körperge	ewichts									
Veränderung zum Ausgangswert in kg	kein Zusatznutzen									
Unerwünschte Ereignisse										
Unerwünschte Ereignisse gesamt										
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse										
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Größerer/geringerer Schaden nicht	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt								
Nierenfunktionsstörung ^d										
Pankreatitis ^d										
Reaktion an der Injektionsstelle ^d										
a: Intensivierung der Insulint	heranie									

- a: Intensivierung der Insulintherapie
- 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; RR: Relatives Risiko; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (9).

Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert $\leq 70 \text{ mg/dl}$ zeigt sich in der Studie P260 ein statistisch signifikanter Vorteil für den Behandlungsarm mit Sitagliptin (RR = 0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,91]; p = 0,006).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ist generell als niedrig zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl eine "bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen".

Zusammenfassend ergibt sich für Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und 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 4-91:Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Dreifachtherapie mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

¹³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt ("individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt ("Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

_

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.

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 P260: 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 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or in Combination With Metformin. 2013.
- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P082: 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

- 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.
- 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.
- 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. 2011. Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). Zugriff am: 18.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01462266.

- EU Clinical Trials Register. 2011. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or in Combination With Metformin. Zugriff am: 18.05.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004622-96/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/record/NCT00790205?term=tecos&rank=1.
- 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). 2011. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or in Combination With Metformin. Zugriff am: 27.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462266.
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2011. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or in Combination With Metformin. Zugriff am: 27.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004622-96-ES.
- International Clinical Trails 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

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. MSD SHARP & DOHME GMBH. 2008. EPAR Product Information Janumet® (Sitagliptin/Metformin). Zugriff am: 18.04.2016. URL:

 http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-

 Product Information/human/000861/WC500038805.pdf.
- 3. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Velmetia® (Sitagliptin/Metformin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 05.04.2016. URL: www.fachinfo.de.
- 4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Janumet® (Sitagliptin/Metformin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 05.04.2016. URL: www.fachinfo.de.
- 5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Stand: 14.05.2012. Zugriff am: 18.02.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
- 6. 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.
- 7. 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;94:451-5.
- 8. 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'bgbl11

 0s2324.pdf%5D# bgbl %2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27
 %5D 1463472616342.
- 9. 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.
- 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16.04.2015. Zugriff am: 11.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO 2014-12-18 iK-2015-04-16.pdf.
- 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. 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.
- 13. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P260: 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 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or in Combination With Metformin. 2013.
- 14. Shaefer C, Hinnen D, Sadler C. Hypoglycemia and diabetes: increased need for awareness. Curr Med Res Opin. 2016:1-8.
- 15. Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2012;29:293-302.
- 16. Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. J Med Econ. 2011;14:646-55.
- 17. Simon D, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Gonder-Frederick L, Duprat Lomon I, Vandenberghe H, et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes--risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. Diabetes Metab. 2015;41:470-9.
- 18. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes a systematic review. Cardiovascular diabetology. 2013;12:135.
- 19. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. Diabetes care. 2013;36:894-900.
- 20. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, et al. Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease During Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients OBJECTIVE. Diabetes care. 2014;37:217-25.
- 21. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. Diabetes care. 2012;35:1897-901.
- 22. Foos V, Varol N, Curtis BH, Boye KS, Grant D, Palmer JL, et al. Economic impact of severe and non-severe hypoglycemia in patients with Type 1 and Type 2 diabetes in the United States. J Med Econ. 2015;18:420-32.

- 23. Bøgelund M, Vilsbøll T, Faber J, Henriksen JE, Prior R, Lammert G, et al. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark a discrete choice experiment. URL: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2011.625404#.VynrVv5Pr-g. Current Medical Research and Opinion. 2011;27:2175-83.
- 24. Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, Thompson C, Monz BU, Boye KS, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013;15:802-9.
- 25. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. Qual Life Res. 2007;16:1251-65.
- 26. Mohamed AF, Zhang J, Johnson FR, Duprat Lomon I, Malvolti E, Townsend R, et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patient preferences. Diabetes & Metabolism. 2013;39:397-403.
- 27. Holstein A, Duning T, Kleophas W, Schneider CA, Rüßmann HJ. Hypoglykämie Wie kann dieser Notfall verhindert werden? MMW-Fortschr Med. 2012;8:62-9.
- 28. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia. 2009;52:42-5.
- 29. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, et al. Relationship Between Hypoglycemic Episodes and Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Diseases: Silent Hypoglycemias and Silent Arrhythmias. Diabetes care. 2014;37:16–520.
- 30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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.
- 31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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.
- 32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin. Stand: 01.10.2013. Zugriff am: 14.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII Saxagliptin TrG.pdf.
- 33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des

- Diabetes mellitus Typ 2. Stand: 17. Juni 2010. Zugriff am: 19.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3 Glitazone ZD.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss.
- 34. Andres AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational Statistics & Data Analysis. 1994;17:555-74.
- 35. ClinicalTrials.gov. 2011. Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). Zugriff am: 18.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01462266.
- 36. EU Clinical Trials Register. 2011. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or in Combination With Metformin. Zugriff am: 23.05.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004622-96/DE.
- 37. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2011. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or in Combination With Metformin. Zugriff am: 27.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462266.
- 38. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2011. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or in Combination With Metformin. Zugriff am: 27.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004622-96-ES.
- 39. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:232-42.
- 40. 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.
- 41. 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.
- 42. 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.

- 43. 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;352:854-65.
- 44. 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.
- 45. SANOFI-AVENTIS. PRESCRIBING INFORMATION Amaryl® (Glimepirid). Stand: Oktober 2013. Zugriff am: 18.05.2016. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda docs/label/2013/020496s027lbl.pdf.
- 46. 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.
- 47. 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/record/NCT00790205?term=tecos&rank=1.
- 48. 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.
- 49. 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.
- 50. 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.
- 51. 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;17:395-402.
- 52. 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. Am Heart J. 2013;166:983-9 e7.
- 53. 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.

54. 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	
Datu	m der Suche	08.12.2010	
Zeits	egment	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		1069
5	(starlix or novono	orm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or	135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6 3467		3467
8	Diabetes mellitus	/	224164
9	Non Insulin depe	ndent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddn	n or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10 454517		454517
12	(random* or double-blind*).tw. 650136		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	n der Suche	04.04.2016		
Zeitse	gment	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 mell	itus/	736.221	
2	exp non insulin de	ependent 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 o	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		
Ducinanana		(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 mell	litus/	348.662	
2	exp non insulin d	ependent diabetes mellitus/	99.061	
3	diabet*.mp.		534.261	
4	t2d*.mp.	t2d*.mp.		
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		1.271	
14	randomized controlled trial.pt. 416		416.889	
15	randomized.mp.		645.588	
16	placebo.mp. 175.515		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 Suchoberfläche Datum der Suche Zeitsegment		Cochrane					
		(EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2016)					
		Ovid 04.04.2016 bis Februar 2016					
				Such	filter	kein Suchfilter verwendet	
				#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	exp diabetes mell	litus/	16.322				
2	exp non insulin d	ependent 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	r 5	38.299				
7	sitagliptin*.mp.		488				
8	januvia*.mp. 4		4				
9	janumet*.mp. 2		2				
10	"mk 0431".mp. 5		5				
11	mk-0431.mp. 5		5				
12	7 or 8 or 9 or 10	or 11	488				
13	6 and 12		462				
			1				

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 FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE IV"]	
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 ?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. 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 E1
2	Aulinger B. A., Bedorf A., Kutscherauer G., de Heer J., Holst J. J., Goke B. and Schirra J 2014. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsulinar axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade. Diabetes, 63(3): 1079-92	Nicht E1
3	Badyal D. K. and Kaur J 2008. Sitagliptin: A new class of oral drug for type 2 diabetes. JK Science, 10(2): 97-98	Nicht E5
4	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
5	Bloomgarden Z. T 2008. Approaches to treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care, 31(8): 1697-1703	Nicht E5
6	Campbell I. W. and Day C 2007. Sitagliptin - Enhancing incretin action. British Journal of Diabetes and Vascular Disease, 7(3): 134-139	Nicht E5
7	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 E1
8	Giampietro O., Giampietro C., Bartola L. D., Masoni M. C. and Matteucci E 2013. Sitagliptin as add-on therapy in insulin deficiency: biomarkers of therapeutic efficacy respond differently in type 1 and type 2 diabetes. Drug design, development and therapy, 7: 99-104	Nicht E3
9	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. and Holman R. R 2015. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine, 373(3): 232-242	Nicht E3

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
10	Hibuse T., Maeda N., Kishida K., Kimura T., Minami T., Takeshita E., Hirata A., Nakagawa Y., Kashine S., Oka A., Hayashi M., Nishizawa H., Funahashi T. and Shimomura I 2014. A pilot three-month sitagliptin treatment increases serum adiponectin level in Japanese patients with type 2 diabetes mellitusa randomized controlled trial START-J study. Cardiovascular diabetology, 13(96)	Nicht E1
11	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
12	Hong E. S., Khang A. R., Yoon J. W., Kang S. M., Choi S. H., Park K. S., Jang H. C., Shin H., Walford G. A. and Lim S 2012. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. Diabetes, obesity & metabolism, 14(9): 795-802	Nicht E2
13	Mita T., Katakami N., Shiraiwa T., Yoshii H., Onuma T., Kuribayashi N., Osonoi T., Kaneto H., Kosugi K., Umayahara Y., Yamamoto T., Matsumoto K., Yokoyama H., Tsugawa M., Gosho M., Shimomura I., Watada H. and Collaborators on the Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation T 2016. Sitagliptin Attenuates the Progression of Carotid Intima-Media Thickening in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes: The Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE): A Randomized Controlled Trial. Diabetes Care, 39(3): 455-64	Kein E2
14	Sato S., Saisho Y., Kou K., Meguro S., Tanaka M., Irie J., Kawai T. and Itoh H 2015. Efficacy and safety of sitagliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 Diabetes: The EDIT randomized trial. PloS one, 10(3)	Nicht E2
15	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
16	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
17	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
18	Stafford S., Elahi D. and Meneilly G. S 2011. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. Journal of the American Geriatrics Society, 59(6): 1148-9	Nicht E6
19	Suzuki K., Yoshioka T. and Wakui Y 2013. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled type 2 diabetes -CASA study [Japanese]. Therapeutic Research, 34(3): 371-8	Nicht E2
20	Takahashi H., Sakai K., Kawanishi K., Suzuki J., Igawa K., Sankoda K., Noto T. and Nagasaka Y 2015. Efficacy of switching from premix analog insulin twice daily injection to insulin glargine once daily injection with sitagliptin. Diabetology International, 6(1): 33-8	Nicht E3

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
21	Umpierrez G. E., Gianchandani R., Smiley D., Jacobs S., Wesorick D. H., Newton C., Farrokhi F., Peng L., Reyes D., Lathkar-Pradhan S. and Pasquel F 2013. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes care, 36(11): 3430-5	Nicht E6
22	Vilsboll T., Rosenstock J., Yki-Jarvinen H., Cefalu W. T., Chen Y., Luo E., Musser B., Andryuk P. J., Ling Y., Kaufman K. D., Amatruda J. M., Engel S. S. and Katz L 2010. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism, 12(2): 167-77	Nicht E3

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)
Clinic	alTrials.gov		
(1)	NCT0008650 2	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)	NCT0008651 5	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086515	Nicht E2
(3)	NCT0008751 6	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)	NCT0009475 7	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 E2
(5)	NCT0009477 0	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094770	Nicht E2
(6)	NCT0009505 6	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
(7)	NCT0010385 7	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103857	Nicht E2
(8)	NCT0010670 4	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(9)	NCT0012719 2	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127192	Nicht E6
(10)	NCT0028984 8	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289848	Nicht E6
(11)	NCT0030560 4	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 E2
(12)	NCT0033761 0	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337610	Nicht E2
(13)	NCT0035077 9	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
(14)	NCT0036351 9	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363519	Nicht E2
(15)	NCT0036384 4	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363844	Nicht E5
(16)	NCT0036394 8	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363948	Nicht E2
(17)	NCT0036437 7	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364377	Nicht E1
(18)	NCT0037100 7	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00371007	Nicht E6
(19)	NCT0037206 0	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372060	Nicht E2
(20)	NCT0039534 3	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343	Nicht E3
(21)	NCT0039763 1	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)
(22)	NCT0041141 1	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411411	Nicht E6
(23)	NCT0041155 4	A Study of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Diet/Exercise Therapy (0431-054)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411554	Nicht E6
(24)	NCT0041836 6	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418366	Nicht E5
(25)	NCT0042051 1	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511	Nicht E2
(26)	NCT0042549 0	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425490	Nicht E6
(27)	NCT0044993 0	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
(28)	NCT0045111 3	Sitagliptin in the Elderly. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451113	Nicht E6
(29)	NCT0046651 8	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466518	Nicht E5
(30)	NCT0047758 1	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477581	Nicht E6
(31)	NCT0048166 3	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 E2
(32)	NCT0048207 9	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
(33)	NCT0048272 9	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482729	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(34)	NCT0048441 9	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
(35)	NCT0050165 7	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
(36)	NCT0050923 6	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 E3
(37)	NCT0050926 2	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 E3
(38)	NCT0051110 8	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
(39)	NCT0053293 5	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
(40)	NCT0054122 9	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
(41)	NCT0054145 0	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
(42)	NCT0054177 5	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
(43)	NCT0054558 4	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 E2
(44)	NCT0055159 0	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551590	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(45)	NCT0061681 1	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 E2
(46)	NCT0062774 4	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
(47)	NCT0063148 8	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
(48)	NCT0063727 3	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 E2
(49)	NCT0064227 8	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
(50)	NCT0064279 8	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
(51)	NCT0065971 1	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
(52)	NCT0066007 5	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
(53)	NCT0066645 8	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
(54)	NCT0067389 4	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673894	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(55)	NCT0067633 8	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 E2
(56)	NCT0068373 5	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 E2
(57)	NCT0068452 8	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 TM Compared to Metformin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684528	Nicht E2
(58)	NCT0068663 4	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634	Nicht E5
(59)	NCT0069698 2	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 E6
(60)	NCT0069932 2	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
(61)	NCT0070081 7	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 E2
(62)	NCT0070109 0	A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701090	Nicht E3
(63)	NCT0070413 2	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
(64)	NCT0071609 2	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(65)	NCT0072155 2	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
(66)	NCT0072237 1	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
(67)	NCT0072932 6	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
(68)	NCT0073027 5	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
(69)	NCT0073212 1	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732121	Nicht E6
(70)	NCT0073447 4	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
(71)	NCT0074036 3	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740363	Nicht E6
(72)	NCT0074738 3	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
(73)	NCT0074919 0	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
(74)	NCT0075111 4	Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulinnaive Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114	Nicht E2
(75)	NCT0075498 8	A Study of Taspoglutide Versus Sitagliptin for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754988	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(76)	NCT0075806 9	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
(77)	NCT0076034 4	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
(78)	NCT0076644 1	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
(79)	NCT0076865 1	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768651	Nicht E1
(80)	NCT0077008 1	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
(81)	NCT0077568 4	Beffect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional β-Cell Mass. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775684	Nicht E1
(82)	NCT0078071 5	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
(83)	NCT0078354 9	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
(84)	NCT0078919 1	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
(85)	NCT0079020 5	Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (MK-0431-082). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790205	Nicht E3
(86)	NCT0079034 8	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
(87)	NCT0079527 5	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795275	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(88)	NCT0080652 0	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
(89)	NCT0081322 8	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
(90)	NCT0081399 5	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
(91)	NCT0082057	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
(92)	NCT0083007 6	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
(93)	NCT0083239 0	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin in Recently Diagnosed, Naive Type 2 Diabetics With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (0431-158). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832390	Nicht E2
(94)	NCT0083262 4	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
(95)	NCT0083302 7	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833027	Nicht E5
(96)	NCT0083757 7	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
(97)	NCT0083775 9	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
(98)	NCT0083890 3	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838903	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(99)	NCT0084255 6	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
(100)	NCT0085190 3	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
(101)	NCT0085394 4	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
(102)	NCT0085403 5	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Addon Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854035	Nicht E7
(103)	NCT0085516 6	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	Nicht E2
(104)	NCT0086028 8	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
(105)	NCT0087019 4	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
(106)	NCT0087150 7	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
(107)	NCT0087539 4	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 E2
(108)	NCT0088153 0	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(109)	NCT0088154 3	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
(110)	NCT0088535 2	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
(111)	NCT0088563 8	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
(112)	NCT0088823 8	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
(113)	NCT0090197 9	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
(114)	NCT0092920 1	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929201	Nicht E1
(115)	NCT0093666 3	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
(116)	NCT0093993 9	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939939	Nicht E6
(117)	NCT0094445 0	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
(118)	NCT0095053 4	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 E2
(119)	NCT0095706 0	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
(120)	NCT0095826 9	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958269	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(121)	NCT0096045 3	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
(122)	NCT0096148 0	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Coadministration 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
(123)	NCT0096185 7	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
(124)	NCT0096418 4	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
(125)	NCT0096779 8	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967798	Nicht E1
(126)	NCT0096800 6	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968006	Nicht E5
(127)	NCT0096956 6	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
(128)	NCT0097165 9	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
(129)	NCT0097505 2	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
(130)	NCT0097626 1	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
(131)	NCT0097693 7	24-week Study Comparing Lixisenatide to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 Years. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT00976937	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(132)	NCT0097879 6	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
(133)	NCT0098486 7	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	Nicht E2
(134)	NCT0099318 7	Efficacy and Safety of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination (FDC) Compared to Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-202). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993187	Nicht E2
(135)	NCT0099868 6	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998686	Nicht E2
(136)	NCT0100601 8	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006018	Nicht E1
(137)	NCT0102839 1	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
(138)	NCT0103411 1	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
(139)	NCT0103587 9	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
(140)	NCT0103864 8	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038648	Nicht E1
(141)	NCT0104611 0	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 E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(142)	NCT0105411 8	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
(143)	NCT0105982 5	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
(144)	NCT0106204 8	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062048	Nicht E5
(145)	NCT0106576 6	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065766	Nicht E5
(146)	NCT0107382 6	Role of Interleukin-6 in Exercise. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073826	Nicht E2
(147)	NCT0107607 5	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 E3
(148)	NCT0107608 8	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 E2
(149)	NCT0107732 3	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
(150)	NCT0108183 4	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 E2
(151)	NCT0108979 0	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
(152)	NCT0109266 3	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(153)	NCT0109365 1	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093651	Nicht E1
(154)	NCT0109379 4	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
(155)	NCT0109599 1	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
(156)	NCT0109627 7	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096277	Nicht E6
(157)	NCT0109853 9	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
(158)	NCT0109961 8	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
(159)	NCT0110012 5	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 E2
(160)	NCT0110667 7	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Nicht E2
(161)	NCT0110669 0	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Nicht E2
(162)	NCT0111984 6	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
(163)	NCT0112862 1	A Study in Type 2 Diabetic Subjects on Stable Metformin Therapy to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Coadministering Single and Multiple Oral Doses of GSK1292263. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128621	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(164)	NCT0113118 2	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
(165)	NCT0113781 2	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
(166)	NCT0114043 8	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140438	Nicht E1
(167)	NCT0115528 4	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
(168)	NCT0115984 7	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
(169)	NCT0116909 0	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
(170)	NCT0117738 4	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
(171)	NCT0117781 3	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
(172)	NCT0118310 4	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183104	Nicht E2
(173)	NCT0118656 2	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186562	Nicht E1
(174)	NCT0118989 0	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(175)	NCT0119329 6	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296	Nicht E6
(176)	NCT0119509 0	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
(177)	NCT0119873 0	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
(178)	NCT0122746 0	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
(179)	NCT0123581 9	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
(180)	NCT0124222 8	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
(181)	NCT0125746 4	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257464	Nicht E3
(182)	NCT0126024 6	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 E2
(183)	NCT0126999 6	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
(184)	NCT0127258 3	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272583	Nicht E1
(185)	NCT0127848 5	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
(186)	NCT0128507 6	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)
(187)	NCT0128999 0	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
(188)	NCT0129641 2	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
(189)	NCT0131683 5	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
(190)	NCT0133237 0	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
(191)	NCT0133422 9	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
(192)	NCT0133632 2	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
(193)	NCT0133673 8	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
(194)	NCT0133744 0	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
(195)	NCT0133887 0	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
(196)	NCT0134076 8	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
(197)	NCT0134171 7	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(198)	NCT0134179 5	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341795	Nicht E5
(199)	NCT0134293 9	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
(200)	NCT0134938 7	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
(201)	NCT0135499 0	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
(202)	NCT0135713 5	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
(203)	NCT0135714 8	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
(204)	NCT0137456 8	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
(205)	NCT0137632 3	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
(206)	NCT0137811 7	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378117	Nicht E6
(207)	NCT0139859 2	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
(208)	NCT0140888 8	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
(209)	NCT0140921 3	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(210)	NCT0141354 2	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413542	Nicht E6
(211)	NCT0141492 0	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
(212)	NCT0142259 0	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
(213)	NCT0144123 2	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
(214)	NCT0144974 7	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
(215)	NCT0145587 0	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455870	Nicht E2
(216)	NCT0145590 9	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455909	Nicht E2
(217)	NCT0147180 8	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 E1
(218)	NCT0147236 7	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
(219)	NCT0147546 1	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
(220)	NCT0147785	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(221)	NCT0148561 4	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
(222)	NCT0148827 9	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
(223)	NCT0149091 8	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose, Metformin, Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490918	Nicht E2
(224)	NCT0151279 7	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512797	Nicht E6
(225)	NCT0151732 1	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 E2
(226)	NCT0151967 4	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 E1
(227)	NCT0152954 1	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
(228)	NCT0153017 8	Sitagliptin Dose Determination Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530178	Nicht E1
(229)	NCT0154502 4	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
(230)	NCT0154538 8	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545388	Nicht E2
(231)	NCT0154996 4	Comparison of TAK-875 to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549964	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(232)	NCT0155750 4	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
(233)	NCT0158230 8	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
(234)	NCT0158858 7	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
(235)	NCT0159077 1	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
(236)	NCT0159079 7	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 E3
(237)	NCT0160200 3	Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of LC15-0444 Compared With Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602003	Nicht E2
(238)	NCT0161933 2	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619332	Nicht E6
(239)	NCT0162411 6	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
(240)	NCT0164210 8	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
(241)	NCT0165272 9	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(242)	NCT0166038 6	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
(243)	NCT0167882 0	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
(244)	NCT0168693 2	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
(245)	NCT0170229 8	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
(246)	NCT0170322 1	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 E2
(247)	NCT0170363 7	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
(248)	NCT0170930 5	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
(249)	NCT0171791 1	B-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
(250)	NCT0171809 3	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
(251)	NCT0174110 3	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741103	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(252)	NCT0174423 6	SAFEGUARD: Pleiotropic Effects of Incretin Based Therapies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744236	Nicht E6
(253)	NCT0175132 1	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751321	Nicht E6
(254)	NCT0176044 7	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
(255)	NCT0176738 9	Glucagon-like Peptide (GLP) Utilization and Safety. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767389	Nicht E5
(256)	NCT0178504 3	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
(257)	NCT0179414 3	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 E2
(258)	NCT0182426 4	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
(259)	NCT0182946 4	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
(260)	NCT0183427 4	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 E2
(261)	NCT0184169 7	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Omarigliptin (MK-3102) Compared With the Addition of Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-026). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841697	Nicht E2
(262)	NCT0184583 1	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(263)	NCT0184714 4	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
(264)	NCT0185508 7	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
(265)	NCT0185690 7	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
(266)	NCT0185979 3	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
(267)	NCT0186314 7	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
(268)	NCT0187922 8	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
(269)	NCT0189062 9	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
(270)	NCT0189556 9	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895569	Nicht E5
(271)	NCT0190186 1	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
(272)	NCT0190785 4	Efficacy and Safety of Switching From Sitagliptin to Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Not Achieving Adequate Glycaemic Control on Sitagliptin and Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907854	Nicht E2
(273)	NCT0192819 9	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(274)	NCT0193018 8	Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930188	Nicht E2
(275)	NCT0193367 2	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
(276)	NCT0193602 5	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
(277)	NCT0193759 8	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
(278)	NCT0194461 8	forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618	Nicht E5
(279)	NCT0195133 9	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
(280)	NCT0196935 7	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
(281)	NCT0197046 2	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
(282)	NCT0197454 4	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
(283)	NCT0198460 6	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 E2
(284)	NCT0199119 7	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(285)	NCT0199921 8	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
(286)	NCT0200868 2	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
(287)	NCT0201591 0	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015910	Nicht E6
(288)	NCT0202590 7	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	Nicht E2
(289)	NCT0203651 5	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Nicht E2
(290)	NCT0204123 4	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
(291)	NCT0204305 4	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 E2
(292)	NCT0204890 4	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048904	Nicht E6
(293)	NCT0207209 6	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
(294)	NCT0207794 6	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
(295)	NCT0208943 8	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)
(296)	NCT0209911 0	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
(297)	NCT0211109 6	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 E2
(298)	NCT0212704 7	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
(299)	NCT0213068 7	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
(300)	NCT0213809 7	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
(301)	NCT0214064 5	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
(302)	NCT0214792 5	Efficacy Study of Liraglutide vs.Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147925	Nicht E2
(303)	NCT0217345 7	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 E2
(304)	NCT0218818 6	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
(305)	NCT0219285 3	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192853	Nicht E6
(306)	NCT0220099 1	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
(307)	NCT0220216 1	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(308)	NCT0222600 3	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
(309)	NCT0224416 4	Pathophysiological Study of the Increase in Pancreatic Volume in Type 2 Diabetes Treatments ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244164	Nicht E2
(310)	NCT0225079 4	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
(311)	NCT0225429 1	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 E2
(312)	NCT0225618 9	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256189	Nicht E5
(313)	NCT0226367 7	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
(314)	NCT0228489 3	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Nicht E2
(315)	NCT0230180 6	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
(316)	NCT0231206 3	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312063	Nicht E6
(317)	NCT0231242 7	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(318)	NCT0231528 7	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 E1
(319)	NCT0231869 3	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
(320)	NCT0232401 0	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
(321)	NCT0232804 0	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
(322)	NCT0233040 6	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
(323)	NCT0233892 1	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
(324)	NCT0236523 3	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Nicht E2
(325)	NCT0236870 4	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
(326)	NCT0237386 5	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
(327)	NCT0238694 3	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
(328)	NCT0240526 0	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405260	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(329)	NCT0240644 3	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
(330)	NCT0244392 2	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
(331)	NCT0244436 4	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
(332)	NCT0245263 2	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
(333)	NCT0245642 8	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
(334)	NCT0247549 9	Incretin-based Drugs and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475499	Nicht E5
(335)	NCT0247676 0	Incretin-based Drugs and Acute Pancreatitis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476760	Nicht E5
(336)	NCT0248046 5	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480465	Nicht E2
(337)	NCT0251252 3	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
(338)	NCT0252801 9	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
(339)	NCT0253285 5	A Study to Assess the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin to Metformin Compared With the Addition of Dapagliflozin to Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Mild Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-0431-838). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://clinicalTrials.gov/show/NCT02532855	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(340)	NCT0253624 8	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536248	Nicht E6
(341)	NCT0255691 8	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
(342)	NCT0256421 1	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
(343)	NCT0257700 3	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
(344)	NCT0257701 6	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
(345)	NCT0260741 0	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 E2
(346)	NCT0260786 5	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
(347)	NCT0262399 8	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
(348)	NCT0262839 2	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
(349)	NCT0263963 7	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639637	Nicht E6
(350)	NCT0264732 0	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(351)	NCT0265320 9	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
(352)	NCT0265575 7	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
(353)	NCT0267533 5	Accelerated Wound Healing in Diabetic Ulcers by Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675335	Nicht E6
(354)	NCT0268534 5	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
(355)	NCT0268936 2	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		
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
			(siehe Tabelle 4-1)
(356)	ACTRN1260 8000433303	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	`
(356)		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=ACTRN	4-1)

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(359)	ACTRN1261 2001131842	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
(360)	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
(361)	ChiCTR- TRC- 12002271	Efficacy Comparison of Sitagliptin and Acarbose on Drug-Naive Oatients 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
(362)	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 E7
(363)	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 E1
(364)	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
(365)	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 E1
(366)	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 E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(367)	CTRI/2010/09 1/000364	A multi-national clinical trial to evaluate the efficacy and safety of LC15-0444; as compared to sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with Type II diabetes inadequately controlled with metformin alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000364	Nicht E2
(368)	CTRI/2015/03 /005596	A comparative study of three different classes of drugs used I the treatment of diabetes mellitus. Classes are: sulphonylureas, thiazolidinediones and DPP-IV inhibitors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/03/005596	Nicht E2
(369)	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
(370)	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=EUCTR 2004-000311-26-HU	Nicht E2
(371)	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=EUCTR 2004-000312-93-SE	Nicht E2
(372)	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=EUCTR 2004-000313-19-HU	Nicht E2
(373)	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=EUCTR 2004-000867-92-HU	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(374)	EUCTR2004- 002159-16-FI	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK- 0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy - Active-Controlled Combination Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR 2004-002159-16-FI	Nicht E2
(375)	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=EUCTR 2004-002160-22-HU	Nicht E6
(376)	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=EUCTR 2005-000093-50-SE	Nicht E2
(377)	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=EUCTR 2005-000407-34-NO	Nicht E2
(378)	EUCTR2006- 001335-22-SE	A Multicenter, Double-Blind, Placebo and Active Controlled, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin 100mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy - Sitagliptin 100mg in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR 2006-001335-22-SE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(379)	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=EUCTR 2006-001392-37-AT	Nicht E2
(380)	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=EUCTR 2006-002488-20-IT	Nicht E2
(381)	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=EUCTR 2006-002950-32-DK	Nicht E6
(382)	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=EUCTR 2006-005051-15-HU	Nicht E3
(383)	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=EUCTR 2006-005101-64-IT	Nicht E6
(384)	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=EUCTR 2006-005931-56-CZ	Nicht E2
(385)	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=EUCTR 2007-000019-27-LT	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(386)	EUCTR2007- 000145-35- DE	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE	Nicht E2
(387)	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=EUCTR 2007-000755-33-FR	Nicht E2
(388)	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=EUCTR 2007-001771-11-IT	Nicht E6
(389)	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=EUCTR 2007-001888-29-DE	Nicht E1
(390)	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=EUCTR 2007-002218-21-DE	Nicht E2
(391)	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=EUCTR 2007-002245-20-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(392)	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=EUCTR 2007-003529-26-DE	Nicht E3
(393)	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=EUCTR 2007-003548-32-SE	Nicht E3
(394)	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=EUCTR 2007-003808-35-GB	Nicht E6
(395)	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=EUCTR 2007-003937-17-IE	Nicht E2
(396)	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=EUCTR 2007-003941-34-DE	Nicht E1
(397)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(398)	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=EUCTR 2007-004137-42-AT	Nicht E3
(399)	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=EUCTR 2007-006074-28-SE	Nicht E6
(400)	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=EUCTR 2007-006095-11-SE	Nicht E6
(401)	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=EUCTR 2007-006693-28-GB	Nicht E6
(402)	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=EUCTR 2007-007198-21-DE	Nicht E3
(403)	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=EUCTR 2007-007805-58-DE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(404)	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=EUCTR 2007-007865-19-DE	Nicht E6
(405)	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=EUCTR 2008-000516-32-NL	Nicht E1
(406)	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=EUCTR 2008-000521-19-NL	Nicht E6
(407)	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=EUCTR 2008-000641-54-FI	Nicht E6
(408)	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=EUCTR 2008-000854-11-HU	Nicht E2
(409)	EUCTR2008- 001050-40- FR	A 26 week randomised, open labelled, parallel group, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin versus sitagliptin and metformin with or without sulphonylurea, in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR 2008-001050-40-FR	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(410)	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=EUCTR 2008-001854-42-ES	Nicht E2
(411)	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=EUCTR 2008-002607-12-GB	Nicht E6
(412)	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=EUCTR 2008-003640-11-IT	Nicht E2
(413)	EUCTR2008- 003803-30-IT	Effects of the treatment with metformin and/or sitagliptin on β- cell function and insulin resistance in women with prior gestational diabetes ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR 2008-003803-30-IT	Nicht E1
(414)	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=EUCTR 2008-004412-12-SK	Nicht E2
(415)	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=EUCTR 2008-004722-16-HU	Nicht E2
(416)	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=EUCTR 2008-004790-18-GB	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(417)	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=EUCTR 2008-004916-12-DE	Nicht E2
(418)	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=EUCTR 2008-005042-23-IT	Nicht E1
(419)	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=EUCTR 2008-006317-25-DE	Nicht E6
(420)	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=EUCTR 2008-006719-20-LT	Nicht E3
(421)	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=EUCTR 2008-006720-62-ES	Nicht E6
(422)	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=EUCTR 2008-007334-22-DE	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(423)	EUCTR2008- 007660-41- DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR 2008-007660-41-DE	Nicht E2
(424)	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=EUCTR 2008-007938-21-FI	Nicht E2
(425)	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=EUCTR 2008-007945-29-SE	Nicht E1
(426)	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=EUCTR 2009-009888-60-DE	Nicht E6
(427)	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=EUCTR 2009-012213-22-HU	Nicht E2
(428)	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=EUCTR-2009-012663-34-CZ	Nicht E3
(429)	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=EUCTR 2009-012776-27-GB	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(430)	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=EUCTR-2009-012806-37-DE	Nicht E2
(431)	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=EUCTR 2009-015883-32-LT	Nicht E2
(432)	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=EUCTR 2009-016243-20-BE	Nicht E2
(433)	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=EUCTR-2009-016525-34-LV	Nicht E2
(434)	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=EUCTR 2009-017524-36-HU	Nicht E2
(435)	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=EUCTR-2009-018070-64-FI	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(436)	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=EUCTR-2009-018117-40-FR	Nicht E6
(437)	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=EUCTR 2010-018318-62-HU	Nicht E2
(438)	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=EUCTR 2010-019346-11-IT	Nicht E6
(439)	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=EUCTR 2010-019777-15-DE	Nicht E2
(440)	EUCTR2010- 020015-36- DE	N/A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR 2010-020015-36-DE	Nicht E6
(441)	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=EUCTR 2010-020234-26-GB	Nicht E2
(442)	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=EUCTR-2010-022718-17-DE	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(443)	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=EUCTR 2010-023759-27-GB	Nicht E2
(444)	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=EUCTR 2010-023915-33-SK	Nicht E6
(445)	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=EUCTR 2011-000483-94-GB	Nicht E6
(446)	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=EUCTR 2011-000518-21-DE	Nicht E6
(447)	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=EUCTR 2011-000602-22-HU	Nicht E6
(448)	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=EUCTR 2011-000723-32-HU	Nicht E6
(449)	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=EUCTR 2011-000893-68-ES	Nicht E6
(450)	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=EUCTR http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(451)	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=EUCTR 2011-002529-23-LV	Nicht E1
(452)	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=EUCTR 2011-003600-20-HU	Nicht E2
(453)	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=EUCTR 2011-004002-25-HU	Nicht E6
(454)	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=EUCTR 2011-006118-15-DE	Nicht E6
(455)	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=EUCTR 2012-000152-34-IT	Nicht E2
(456)	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=EUCTR 2012-001868-29-LT	Nicht E6
(457)	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=EUCTR 2012-002422-78-GB	Nicht E2
(458)	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=EUCTR 2012-003256-36-NL	Nicht E6
(459)	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=EUCTR 2012-004035-23-CZ	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(460)	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=EUCTR http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR	Nicht E3
(461)	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=EUCTR 2012-005483-10-IE	Nicht E1
(462)	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=EUCTR 2012-005505-51-IE	Nicht E2
(463)	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=EUCTR 2012-005660-98-SE	Nicht E5
(464)	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=EUCTR 2013-001240-64-DK	Nicht E1
(465)	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=EUCTR 2013-001473-24-GB	Nicht E7
(466)	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=EUCTR 2013-001764-35-DE	Nicht E2
(467)	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=EUCTR 2013-003356-21-DE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(468)	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=EUCTR 2013-003698-82-HU	Nicht E2
(469)	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=EUCTR 2013-004275-12-GR	Nicht E2
(470)	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=EUCTR 2013-004333-33-GB	Nicht E1
(471)	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=EUCTR 2013-005570-22-SE	Nicht E6
(472)	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=EUCTR 2014-001941-25-DK	Nicht E1
(473)	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=EUCTR 2014-002685-70-SE	Nicht E6
(474)	EUCTR2014- 003532-39- NL		Nicht E1
(475)	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=EUCTR 2014-003583-20-DE	Nicht E1
(476)	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=EUCTR 2014-003792-34-DE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(477)	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=EUCTR 2015-001086-50-DK	Nicht E1
(478)	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=EUCTR 2015-001351-71-DE	Nicht E2
(479)	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=EUCTR 2015-002417-29-LV	Nicht E2
(480)	IRCT2015102 824768N1	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=IRCT20 15102824768N1	Nicht E6
(481)	ISRCTN3341 4972	Mechanisms of action of hypoglycemic drugs in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN 33414972	Nicht E2
(482)	ISRCTN7864 9100	A study investigating the effects of sitagliptin on heart muscle performance in patients with heart disease and diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN 78649100	Nicht E6
(483)	ISRCTN9154 0163	MASTERMIND: Understanding individual variation in treatment response in type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN 91540163	Nicht E6
(484)	JPRN- JapicCTI- 060292	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study - Metformin add-on Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060292	Nicht E2
(485)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(486)	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-	Nicht E5
		JapicCTI-060294	
(487)	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 E1
(488)	JPRN- JapicCTI- 121767	MK-0431A/ONO-5435A Phase III Clinical Trial - Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121767	Nicht E2
(489)	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
(490)	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
(491)	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
(492)	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 E2
(493)	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
(494)	JPRN- UMIN000002 978	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(495)	JPRN- UMIN000003 057	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
(496)	JPRN- UMIN000003 170	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
(497)	JPRN- UMIN000003 362	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
(498)	JPRN- UMIN000003 479	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
(499)	JPRN- UMIN000003 503	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
(500)	JPRN- UMIN000003 563	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
(501)	JPRN- UMIN000003 584	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
(502)	JPRN- UMIN000003 693	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 E2
(503)	JPRN- UMIN000003 775	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(504)	JPRN- UMIN000003 953	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
(505)	JPRN- UMIN000003 989	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
(506)	JPRN- UMIN000004 121	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
(507)	JPRN- UMIN000004 236	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
(508)	JPRN- UMIN000004 490	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
(509)	JPRN- UMIN000004 645	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
(510)	JPRN- UMIN000004 656	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
(511)	JPRN- UMIN000004 657	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
(512)	JPRN- UMIN000004 670	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(513)	JPRN- UMIN000004 674	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
(514)	JPRN- UMIN000004 675	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
(515)	JPRN- UMIN000004 716	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 E2
(516)	JPRN- UMIN000004 744	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
(517)	JPRN- UMIN000004 791	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 E3
(518)	JPRN- UMIN000004 834	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
(519)	JPRN- UMIN000004 881	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
(520)	JPRN- UMIN000004 916	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
(521)	JPRN- UMIN000004 955	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(522)	JPRN- UMIN000004 970	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
(523)	JPRN- UMIN000004 985	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
(524)	JPRN- UMIN000005 013	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
(525)	JPRN- UMIN000005 076	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
(526)	JPRN- UMIN000005 178	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
(527)	JPRN- UMIN000005 253	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
(528)	JPRN- UMIN000005 283	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
(529)	JPRN- UMIN000005 291	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
(530)	JPRN- UMIN000005 337	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(531)	JPRN- UMIN000005 376	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
(532)	JPRN- UMIN000005 415	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
(533)	JPRN- UMIN000005 460	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
(534)	JPRN- UMIN000005 471	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
(535)	JPRN- UMIN000005 498	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
(536)	JPRN- UMIN000005 499	Sitagliptin BOT study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005499	Nicht E5
(537)	JPRN- UMIN000005 517	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
(538)	JPRN- UMIN000005 627	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
(539)	JPRN- UMIN000005 663	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
(540)	JPRN- UMIN000005 666	Effect of sitagliptin on ectopic fat accumulation and glucose metabolism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005666	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(541)	JPRN- UMIN000005 681	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 E2
(542)	JPRN- UMIN000005 682	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 E2
(543)	JPRN- UMIN000005 769	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
(544)	JPRN- UMIN000005 994	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
(545)	JPRN- UMIN000006 004	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-UMIN00006004	Nicht E5
(546)	JPRN- UMIN000006 098	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-UMIN00006098	Nicht E3
(547)	JPRN- UMIN000006 213	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
(548)	JPRN- UMIN000006 217	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
(549)	JPRN- UMIN000006 278	Comparison of effectiveness of sitagliptin and nateglinide in type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006278	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(550)	JPRN- UMIN000006 401	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
(551)	JPRN- UMIN000006 432	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
(552)	JPRN- UMIN000006 511	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
(553)	JPRN- UMIN000006 577	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 E2
(554)	JPRN- UMIN000006 630	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 E1
(555)	JPRN- UMIN000006 799	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
(556)	JPRN- UMIN000006 836	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 E2
(557)	JPRN- UMIN000006 959	The efficacy of GLP-1 receptor agonist on glycemic control in type 2 diabetes with inadequate DPP-4 inhibitor therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006959	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(558)	JPRN- UMIN000007 009	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
(559)	JPRN- UMIN000007 051	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
(560)	JPRN- UMIN000007 056	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
(561)	JPRN- UMIN000007 075	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
(562)	JPRN- UMIN000007 078	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 E2
(563)	JPRN- UMIN000007 106	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 E2
(564)	JPRN- UMIN000007 340	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 E2
(565)	JPRN- UMIN000007 396	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
(566)	JPRN- UMIN000007 472	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(567)	JPRN- UMIN000007 477	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
(568)	JPRN- UMIN000007 487	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
(569)	JPRN- UMIN000007 687	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
(570)	JPRN- UMIN000007 706	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 E3
(571)	JPRN- UMIN000007 900	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 E2
(572)	JPRN- UMIN000007 926	Study of Sitagliptin Treatment for Glycemic Control and Prevention of GAD-Ab Positive Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus in Osaka. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007926	Nicht E2
(573)	JPRN- UMIN000008 155	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 E7
(574)	JPRN- UMIN000008 274	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
(575)	JPRN- UMIN000008 344	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(576)	JPRN- UMIN000008 474	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
(577)	JPRN- UMIN000008 692	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
(578)	JPRN- UMIN000008 804	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
(579)	JPRN- UMIN000008 806	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
(580)	JPRN- UMIN000008 815	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
(581)	JPRN- UMIN000008 884	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 E3
(582)	JPRN- UMIN000009 332	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
(583)	JPRN- UMIN000009 502	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
(584)	JPRN- UMIN000009 525	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(585)	JPRN- UMIN000009 544	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 E3
(586)	JPRN- UMIN000009 908	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
(587)	JPRN- UMIN000009 948	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 E3
(588)	JPRN- UMIN000009 950	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 E3
(589)	JPRN- UMIN000009 981	The effect of single administration of alpha-glucosidase inhibitors or sitagliptin on glucose metabolism and gutderived hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009981	Nicht E6
(590)	JPRN- UMIN000009 988	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
(591)	JPRN- UMIN000010 051	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
(592)	JPRN- UMIN000010 157	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
(593)	JPRN- UMIN000010 199	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(594)	JPRN- UMIN000010 211	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 E1
(595)	JPRN- UMIN000010 376	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
(596)	JPRN- UMIN000010 397	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
(597)	JPRN- UMIN000010 645	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
(598)	JPRN- UMIN000010 871	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 E1
(599)	JPRN- UMIN000010 998	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
(600)	JPRN- UMIN000011 101	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
(601)	JPRN- UMIN000011 117	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
(602)	JPRN- UMIN000011 189	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(603)	JPRN- UMIN000011 243	Comparison of the hypoglycemic effect of sitagliptin versus the combination of mitiglinide and voglibose in drugnaïve 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
(604)	JPRN- UMIN000011 263	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
(605)	JPRN- UMIN000011 346	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
(606)	JPRN- UMIN000011 420	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
(607)	JPRN- UMIN000011 788	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
(608)	JPRN- UMIN000011 864	Comparison of effects of a DPP-4 inhibitor and an alphaglucosidase 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
(609)	JPRN- UMIN000011 894	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 E2
(610)	JPRN- UMIN000012 068	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
(611)	JPRN- UMIN000012 110	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(612)	JPRN- UMIN000012 137	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
(613)	JPRN- UMIN000012 174	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
(614)	JPRN- UMIN000012 209	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
(615)	JPRN- UMIN000012 490	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
(616)	JPRN- UMIN000012 513	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
(617)	JPRN- UMIN000012 642	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
(618)	JPRN- UMIN000012 735	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
(619)	JPRN- UMIN000012 914	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
(620)	JPRN- UMIN000013 023	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(621)	JPRN- UMIN000013 212	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
(622)	JPRN- UMIN000013 218	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
(623)	JPRN- UMIN000013 244	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
(624)	JPRN- UMIN000013 356	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 E3
(625)	JPRN- UMIN000013 509	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
(626)	JPRN- UMIN000013 827	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
(627)	JPRN- UMIN000014 014	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
(628)	JPRN- UMIN000014 139	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
(629)	JPRN- UMIN000014 467	Research of second line anti-diabetes drug for patients with Type-2 diabetes who received Sitagliptin as first line. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014467	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(630)	JPRN- UMIN000014 738	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
(631)	JPRN- UMIN000015 033	Comparison of DPP-4 Inhibitors versus Dapagliflozin in combination with insulin using continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus - prospective randomized controlled trial ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	Nicht E2
(632)	JPRN- UMIN000015 685	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
(633)	JPRN- UMIN000015 873	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
(634)	JPRN- UMIN000016 072	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
(635)	JPRN- UMIN000016 645	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
(636)	JPRN- UMIN000017 180	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
(637)	JPRN- UMIN000017 566	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 E3
(638)	JPRN- UMIN000017 861	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(639)	JPRN- UMIN000018 364	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
(640)	JPRN- UMIN000018 740	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
(641)	JPRN- UMIN000019 033	Comparison of glycemic variations in Japanese patients with type 2 diabetes, between metformin high dose group and combination of metformin and sitagliptin or linagliptin group as assessed by continuous glucose monitoring (CGM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019033	Nicht E2
(642)	JPRN- UMIN000019 154	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
(643)	JPRN- UMIN000019 867	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
(644)	JPRN- UMIN000020 968	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
(645)	NCT0008650 2	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=NCT000 86502	Nicht E3
(646)	NCT0008651 5	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=NCT000 86515	Nicht E2
(647)	NCT0008751 6	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(648)	NCT0009475 7	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=NCT000 94757	Nicht E2
(649)	NCT0009477 0	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094770	Nicht E2
(650)	NCT0009505 6	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
(651)	NCT0010385 7	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=NCT001 03857	Nicht E2
(652)	NCT0010670 4	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=NCT001 06704	Nicht E3
(653)	NCT0012719 2	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=NCT001 27192	Nicht E6
(654)	NCT0028984 8	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=NCT002 89848	Nicht E6
(655)	NCT0030560 4	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=NCT003 05604	Nicht E2
(656)	NCT0033761 0	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337610	Nicht E2
(657)	NCT0035077 9	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(658)	NCT0036351 9	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=NCT003 63519	Nicht E2
(659)	NCT0036384 4	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=NCT003 63844	Nicht E5
(660)	NCT0036394 8	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363948	Nicht E2
(661)	NCT0036437 7	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT003 64377	Nicht E6
(662)	NCT0037100 7	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=NCT003 71007	Nicht E6
(663)	NCT0037206 0	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372060	Nicht E2
(664)	NCT0039534 3	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT003 95343	Nicht E3
(665)	NCT0039763 1	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT003 97631	Nicht E2
(666)	NCT0041141 1	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=NCT004 11411	Nicht E6
(667)	NCT0041155 4	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(668)	NCT0041836 6	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=NCT004 18366	Nicht E5
(669)	NCT0042051 1	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 E2
(670)	NCT0042549 0	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00425490	Nicht E6
(671)	NCT0044993 0	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=NCT004 49930	Nicht E2
(672)	NCT0045111 3	Sitagliptin in the Elderly. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00451113	Nicht E6
(673)	NCT0046651 8	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
(674)	NCT0047758 1	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
(675)	NCT0048166 3	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 E2
(676)	NCT0048207 9	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
(677)	NCT0048272 9	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482729	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(678)	NCT0048441 9	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=NCT004 84419	Nicht E6
(679)	NCT0050165 7	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=NCT005 01657	Nicht E1
(680)	NCT0050923 6	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=NCT005 09236	Nicht E3
(681)	NCT0050926 2	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=NCT005 09262	Nicht E3
(682)	NCT0051110 8	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=NCT005 11108	Nicht E6
(683)	NCT0053293 5	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
(684)	NCT0054122 9	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=NCT005 41229	Nicht E6
(685)	NCT0054145 0	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
(686)	NCT0054177 5	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(687)	NCT0054558 4	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 E2
(688)	NCT0055159 0	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=NCT005 51590	Nicht E6
(689)	NCT0061681 1	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=NCT006 16811	Nicht E2
(690)	NCT0062774 4	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=NCT006 27744	Nicht E6
(691)	NCT0063148 8	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=NCT006 31488	Nicht E6
(692)	NCT0063727 3	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=NCT006 37273	Nicht E2
(693)	NCT0064227 8	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
(694)	NCT0064279 8	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
(695)	NCT0065014 3	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=NCT006 50143	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(696)	NCT0065250 9	Journey for Control of Diabetes Study (0431-111). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT006 52509	Nicht E2
(697)	NCT0065728 0	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=NCT006 57280	Nicht E5
(698)	NCT0065971 1	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
(699)	NCT0066007 5	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=NCT006 60075	Nicht E6
(700)	NCT0067389 4	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=NCT006 73894	Nicht E1
(701)	NCT0067633 8	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=NCT006 76338	Nicht E2
(702)	NCT0068373 5	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=NCT006 83735	Nicht E2
(703)	NCT0068452 8	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 TM Compared to Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684528	Nicht E2
(704)	NCT0068663 4	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 E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(705)	NCT0069682 6	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=NCT006 96826	Nicht E6
(706)	NCT0069698 2	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 E6
(707)	NCT0069932 2	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=NCT006 99322	Nicht E6
(708)	NCT0070109 0	A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090	Nicht E3
(709)	NCT0070413 2	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=NCT007 04132	Nicht E6
(710)	NCT0072155 2	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=NCT007 21552	Nicht E6
(711)	NCT0072237 1	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
(712)	NCT0072932 6	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
(713)	NCT0073027 5	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(714)	NCT0073212 1	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT007 32121	Nicht E6
(715)	NCT0073447 4	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=NCT007 34474	Nicht E3
(716)	NCT0074036 3	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00740363	Nicht E6
(717)	NCT0074738 3	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=NCT007 47383	Nicht E3
(718)	NCT0075806 9	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
(719)	NCT0076034 4	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=NCT007 60344	Nicht E6
(720)	NCT0076644 1	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
(721)	NCT0076865 1	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT007 68651	Nicht E6
(722)	NCT0077008 1	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
(723)	NCT0077568 4	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional β-Cell Mass. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775684	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(724)	NCT0078354 9	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
(725)	NCT0079020 5	Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (MK-0431-082). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT007 90205	Nicht E3
(726)	NCT0079034 8	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=NCT007 90348	Nicht E5
(727)	NCT0079527 5	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT007 95275	Nicht E5
(728)	NCT0080652 0	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=NCT008 06520	Nicht E5
(729)	NCT0081322 8	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=NCT008 13228	Nicht E1
(730)	NCT0081399 5	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=NCT008 13995	Nicht E3
(731)	NCT0082057	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
(732)	NCT0083007 6	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=NCT008 30076	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(733)	NCT0083239 0	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin in Recently Diagnosed, Naive Type 2 Diabetics With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (0431-158). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832390	Nicht E2
(734)	NCT0083262 4	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=NCT008 32624	Nicht E5
(735)	NCT0083302 7	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT008 33027	Nicht E5
(736)	NCT0083757 7	MK0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial -Add-on to Voglibose Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-104). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT008 37577	Nicht E6
(737)	NCT0083775 9	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=NCT008 37759	Nicht E1
(738)	NCT0083890 3	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903	Nicht E2
(739)	NCT0084255 6	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
(740)	NCT0084708 0	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
(741)	NCT0085403 5	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Addon 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 E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(742)	NCT0085516 6	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	Nicht E2
(743)	NCT0086028 8	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=NCT008 60288	Nicht E3
(744)	NCT0087019 4	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
(745)	NCT0087150 7	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
(746)	NCT0087539 4	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 E2
(747)	NCT0088535 2	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
(748)	NCT0088563 8	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=NCT008 85638	Nicht E1
(749)	NCT0088823 8	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(750)	NCT0090197 9	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=NCT009 01979	Nicht E6
(751)	NCT0092920 1	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT009 29201	Nicht E6
(752)	NCT0093666 3	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=NCT009 36663	Nicht E3
(753)	NCT0093993 9	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
(754)	NCT0094445 0	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
(755)	NCT0094701 1	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947011	Nicht E1
(756)	NCT0095706 0	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
(757)	NCT0095826 9	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=NCT009 58269	Nicht E2
(758)	NCT0096045 3	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
(759)	NCT0096148 0	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Coadministration 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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(760)	NCT0096185 7	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
(761)	NCT0096418 4	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=NCT009 64184	Nicht E6
(762)	NCT0096779 8	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT009 67798	Nicht E1
(763)	NCT0096800 6	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
(764)	NCT0096956 6	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
(765)	NCT0097165 9	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
(766)	NCT0097505 2	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
(767)	NCT0097626 1	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
(768)	NCT0097693 7	24-week Study Comparing Lixisenatide to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 Years. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976937	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(769)	NCT0097879 6	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
(770)	NCT0098486 7	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
(771)	NCT0099318 7	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=NCT009 93187	Nicht E2
(772)	NCT0099868 6	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=NCT009 98686	Nicht E3
(773)	NCT0100601 8	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT010 06018	Nicht E1
(774)	NCT0102839 1	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=NCT010 28391	Nicht E2
(775)	NCT0103411 1	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=NCT010 34111	Nicht E6
(776)	NCT0103587 9	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=NCT010 35879	Nicht E6
(777)	NCT0103864 8	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038648	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(778)	NCT0104611 0	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=NCT010 46110	Nicht E1
(779)	NCT0105411 8	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=NCT010 54118	Nicht E1
(780)	NCT0105982 5	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=NCT010 59825	Nicht E6
(781)	NCT0106204 8	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT010 62048	Nicht E5
(782)	NCT0106576 6	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT010 65766	Nicht E5
(783)	NCT0107382 6	Role of Interleukin-6 in Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT010 73826	Nicht E2
(784)	NCT0107607 5	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=NCT010 76075	Nicht E3
(785)	NCT0107608 8	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=NCT010 76088	Nicht E2
(786)	NCT0108979 0	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
(787)	NCT0109266 3	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=NCT010 92663	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(788)	NCT0109365 1	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=NCT010 93651	Nicht E1
(789)	NCT0109379 4	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=NCT010 93794	Nicht E1
(790)	NCT0109599 1	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=NCT010 95991	Nicht E6
(791)	NCT0109627 7	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT010 96277	Nicht E6
(792)	NCT0109853 9	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=NCT010 98539	Nicht E3
(793)	NCT0109961 8	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=NCT010 99618	Nicht E2
(794)	NCT0110012 5	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=NCT011 00125	Nicht E2
(795)	NCT0110667 7	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=NCT011 06677	Nicht E2
(796)	NCT0110669 0	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=NCT011 06690	Nicht E2
(797)	NCT0111984 6	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=NCT011 19846	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(798)	NCT0112862 1	A Study in Type 2 Diabetic Subjects on Stable Metformin Therapy to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Coadministering Single and Multiple Oral Doses of GSK1292263. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT011 28621	Nicht E6
(799)	NCT0113118 2	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
(800)	NCT0113781 2	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=NCT011 37812	Nicht E2
(801)	NCT0114043 8	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT011 40438	Nicht E1
(802)	NCT0115528 4	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=NCT011 55284	Nicht E1
(803)	NCT0115984 7	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=NCT011 59847	Nicht E1
(804)	NCT0116909 0	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=NCT011 69090	Nicht E6
(805)	NCT0117738 4	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
(806)	NCT0118310 4	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT011 83104	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(807)	NCT0118656 2	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT011 86562	Nicht E1
(808)	NCT0118989 0	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=NCT011 89890	Nicht E3
(809)	NCT0119329 6	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT011 93296	Nicht E6
(810)	NCT0119509 0	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT011 95090	Nicht E2
(811)	NCT0122746 0	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=NCT012 27460	Nicht E1
(812)	NCT0123581 9	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=NCT012 35819	Nicht E1
(813)	NCT0125746 4	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT012 57464	Nicht E3
(814)	NCT0126024 6	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=NCT012 60246	Nicht E2
(815)	NCT0126999 6	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=NCT012	Nicht E3
(816)	NCT0127258 3	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT012 72583	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(817)	NCT0127848 5	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=NCT012 78485	Nicht E2
(818)	NCT0128507 6	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
(819)	NCT0129641 2	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=NCT012 96412	Nicht E3
(820)	NCT0131683 5	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=NCT013 16835	Nicht E5
(821)	NCT0133237 0	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=NCT013 32370	Nicht E5
(822)	NCT0133422 9	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=NCT013 34229	Nicht E6
(823)	NCT0133632 2	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=NCT013 36322	Nicht E1
(824)	NCT0133673 8	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=NCT013 36738	Nicht E6
(825)	NCT0133744 0	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=NCT013 37440	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(826)	NCT0133887 0	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=NCT013 38870	Nicht E6
(827)	NCT0134076 8	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=NCT013 40768	Nicht E6
(828)	NCT0134171 7	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=NCT013 41717	Nicht E3
(829)	NCT0134179 5	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT013 41795	Nicht E6
(830)	NCT0134293 9	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=NCT013 42939	Nicht E1
(831)	NCT0135499 0	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=NCT013 54990	Nicht E5
(832)	NCT0135713 5	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=NCT013 57135	Nicht E5
(833)	NCT0135714 8	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=NCT013 57148	Nicht E5
(834)	NCT0137456 8	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=NCT013 74568	Nicht E6
(835)	NCT0137632 3	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=NCT013 76323	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(836)	NCT0137811 7	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT013 78117	Nicht E6
(837)	NCT0140591 1	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=NCT014	Nicht E6
(838)	NCT0140888 8	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=NCT014 08888	Nicht E6
(839)	NCT0140921 3	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=NCT014 09213	Nicht E5
(840)	NCT0141354 2	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT014 13542	Nicht E1
(841)	NCT0141492 0	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=NCT014 14920	Nicht E6
(842)	NCT0142259 0	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=NCT014 22590	Nicht E6
(843)	NCT0144123 2	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=NCT014 41232	Nicht E6
(844)	NCT0144974 7	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
(845)	NCT0145587 0	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=NCT014 55870	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(846)	NCT0145590 9	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=NCT014 55909	Nicht E2
(847)	NCT0147180 8	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term β-cell Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT014 71808	Nicht E1
(848)	NCT0147236 7	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
(849)	NCT0147546 1	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=NCT014 75461	Nicht E6
(850)	NCT0147785 3	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
(851)	NCT0148561 4	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=NCT014 85614	Nicht E1
(852)	NCT0148827 9		Nicht E1
(853)	NCT0149091 8	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=NCT014 90918	Nicht E2
(854)	NCT0151279 7	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT015 12797	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(855)	NCT0151967 4	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=NCT015 19674	Nicht E1
(856)	NCT0152954 1	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=NCT015 29541	Nicht E3
(857)	NCT0153017 8	Sitagliptin Dose Determination Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT015 30178	Nicht E1
(858)	NCT0154502 4	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=NCT015 45024	Nicht E5
(859)	NCT0154538 8	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=NCT015 45388	Nicht E2
(860)	NCT0154996 4	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=NCT015 49964	Nicht E2
(861)	NCT0155269 4	Sitagliptin and HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT015 52694	Nicht E6
(862)	NCT0155750 4	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=NCT015 57504	Nicht E1
(863)	NCT0158230 8	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=NCT015 82308	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(864)	NCT0158858 7	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=NCT015 88587	Nicht E5
(865)	NCT0159077 1	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=NCT015 90771	Nicht E2
(866)	NCT0159079 7	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=NCT015 90797	Nicht E3
(867)	NCT0160200 3	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=NCT016 02003	Nicht E2
(868)	NCT0161933 2	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT016 19332	Nicht E3
(869)	NCT0162411 6	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=NCT016 24116	Nicht E6
(870)	NCT0164210 8	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=NCT016 42108	Nicht E6
(871)	NCT0165272 9	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
(872)	NCT0166038 6	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=NCT016 60386	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(873)	NCT0167882 0	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
(874)	NCT0168693 2	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=NCT016 86932	Nicht E6
(875)	NCT0170229 8	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=NCT017 02298	Nicht E6
(876)	NCT0170322 1	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=NCT017 03221	Nicht E2
(877)	NCT0170363 7	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=NCT017 03637	Nicht E6
(878)	NCT0170930 5	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=NCT017 09305	Nicht E2
(879)	NCT0171791 1	B-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=NCT017 17911	Nicht E2
(880)	NCT0171809 3	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=NCT017 18093	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(881)	NCT0174110 3	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT017 41103	Nicht E1
(882)	NCT0175132 1	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
(883)	NCT0178504 3	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
(884)	NCT0179414 3	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=NCT017 94143	Nicht E2
(885)	NCT0182426 4	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=NCT018	Nicht E6
(886)	NCT0182946 4	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=NCT018 29464	Nicht E3
(887)	NCT0183427 4	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=NCT018 34274	Nicht E3
(888)	NCT0184169 7	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=NCT018 41697	Nicht E2
(889)	NCT0184583 1	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=NCT018 45831	Nicht E6
(890)	NCT0184714 4	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=NCT018 47144	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(891)	NCT0185508 7	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=NCT018 55087	Nicht E5
(892)	NCT0185979 3	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=NCT018 59793	Nicht E6
(893)	NCT0186314 7	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=NCT018 63147	Nicht E2
(894)	NCT0189062 9	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=NCT018 90629	Nicht E6
(895)	NCT0189556 9	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT018 95569	Nicht E5
(896)	NCT0190785 4	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=NCT019 07854	Nicht E2
(897)	NCT0192819 9	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=NCT019 28199	Nicht E1
(898)	NCT0193018 8	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=NCT019 30188	Nicht E2
(899)	NCT0193367 2	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933672	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(900)	NCT0193602 5	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
(901)	NCT0195133 9	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
(902)	NCT0196935 7	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
(903)	NCT0197046 2	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=NCT019 70462	Nicht E1
(904)	NCT0198460 6	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
(905)	NCT0199921 8	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=NCT019 99218	Nicht E2
(906)	NCT0200868 2	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=NCT020 08682	Nicht E2
(907)	NCT0201591 0	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT020 15910	Nicht E6
(908)	NCT0202590 7	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025907	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(909)	NCT0203651 5	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Nicht E3
(910)	NCT0204890 4	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
(911)	NCT0207794 6	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=NCT020 77946	Nicht E5
(912)	NCT0208943 8	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT020 89438	Nicht E2
(913)	NCT0209911 0	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=NCT020 99110	Nicht E2
(914)	NCT0212704 7	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=NCT021 27047	Nicht E5
(915)	NCT0213068 7	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=NCT021 30687	Nicht E6
(916)	NCT0217345 7	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173457	Nicht E2
(917)	NCT0219285 3	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT021 92853	Nicht E6
(918)	NCT0220099 1	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=NCT022	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(919)	NCT0220216 1	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=NCT022	Nicht E5
(920)	NCT0222600 3	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=NCT022226003	Nicht E2
(921)	NCT0225079 4	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=NCT022 50794	Nicht E6
(922)	NCT0225429 1	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=NCT022 54291	Nicht E3
(923)	NCT0225618 9	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT022 56189	Nicht E5
(924)	NCT0226367 7	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
(925)	NCT0228489 3	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Nicht E2
(926)	NCT0230180 6	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=NCT023 01806	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(927)	NCT0231206 3	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=NCT023 12063	Nicht E6
(928)	NCT0231528 7	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=NCT023 15287	Nicht E2
(929)	NCT0231869 3	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=NCT023	Nicht E6
(930)	NCT0232401 0	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=NCT023 24010	Nicht E6
(931)	NCT0232804 0	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=NCT023 28040	Nicht E6
(932)	NCT0233040 6	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 E2
(933)	NCT0233892 1	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=NCT023 38921	Nicht E6
(934)	NCT0237386 5	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
(935)	NCT0238694 3	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT023 86943	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(936)	NCT0240526 0	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT024 05260	Nicht E2
(937)	NCT0244392 2	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
(938)	NCT0244436 4	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=NCT024 44364	Nicht E5
(939)	NCT0245263 2	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452632	Nicht E2
(940)	NCT0248046 5	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT024 80465	Nicht E2
(941)	NCT0251252 3	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=NCT025	Nicht E6
(942)	NCT0251377 1	Sitagliptin for Reducing Inflammation and Immune Activation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT025 13771	Nicht E6
(943)	NCT0252799 3	Treatment of Hypoglycemia Following Gastric Bypass Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT025 27993	Nicht E6
(944)	NCT0253624 8	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT025 36248	Nicht E6
(945)	NCT0255691 8	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=NCT025 56918	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(946)	NCT0256421 1	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=NCT025 64211	Nicht E2
(947)	NCT0257700 3	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=NCT025 77003	Nicht E2
(948)	NCT0257701 6	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
(949)	NCT0260741 0	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=NCT026 07410	Nicht E1
(950)	NCT0262399 8	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=NCT026 23998	Nicht E6
(951)	NCT0262839 2	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=NCT026 28392	Nicht E6
(952)	NCT0263963 7	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT026 39637	Nicht E6
(953)	NCT0264732 0	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=NCT026 47320	Nicht E6
(954)	NCT0265320 9	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(955)	NCT0265575 7	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
(956)	NCT0268534 5	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=NCT026 85345	Nicht E2
(957)	NCT0268936 2	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=NCT026 89362	Nicht E2
(958)	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
(959)	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
(960)	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-CT			1
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(961)	2004-000311-	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
(962)	2004-000312- 93	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK- 0431 to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metfor EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2004-000312-93	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(963)	2004-000313-	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
(964)	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
(965)	2004-002159-	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK- 0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glyc EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16	Nicht E2
(966)	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
(967)	2005-000093-	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
(968)	2005-000407-34	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34	Nicht E2
(969)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(970)	2006-001392- 37	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin to Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Me EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001392-37	Nicht E2
(971)	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
(972)	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
(973)	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 E3
(974)	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
(975)	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
(976)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(977)	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
(978)	2007-000145- 35	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabete EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35	Nicht E2
(979)	2007-000755-	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 E2
(980)	2007-001771-	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
(981)	2007-002218-	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 E2
(982)	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 E3
(983)	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 E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(984)	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
(985)	2007-003937-	The effect of liraglutide compared to sitagliptin, both in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, active comparator, three-armed, parallel EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003937-17	Nicht E2
(986)	2007-003963-	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
(987)	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
(988)	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
(989)	2007-006095-	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
(990)	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)
(991)	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
(992)	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
(993)	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
(994)	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
(995)	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 E2
(996)	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
(997)	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
(998)	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(999)	2008-001050- 40	A 26 week randomised, open labelled, parallel group, multinational, 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
(1000)	2008-001663- 11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11	Nicht E2
(1001)	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 E2
(1002)	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
(1003)	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
(1004)	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
(1005)	2008-003803-	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
(1006)	2008-004412-	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)
(1007)	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
(1008)	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
(1009)	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 E2
(1010)	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
(1011)	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
(1012)	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
(1013)	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
(1014)	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle
			4-1)
(1015)	2008-007660-41	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared Wi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41	Nicht E2
(1016)	2008-007938-	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 E2
(1017)	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
(1018)	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
(1019)	2009-012213-	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 E2
(1020)	2009-012663- 34	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Center Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medicat EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012663-34	Nicht E2
(1021)	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
(1022)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1023)	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
(1024)	2009-016243-	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 E2
(1025)	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 E2
(1026)	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
(1027)	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
(1028)	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
(1029)	2009-018117- 40	Etude prospective, randomisée, comparant les profils glycémiques sur 72 hr obtenus par enregistrement continu du glucose (CSGM) chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018117-40	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1030)	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
(1031)	2010-019346-	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
(1032)	2010-019777-	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 E2
(1033)	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
(1034)	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 E2
(1035)	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
(1036)	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 E3
(1037)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1038)	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
(1039)	2010-023915-	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
(1040)	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
(1041)	2011-000518-	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
(1042)	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
(1043)	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
(1044)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1045)	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
(1046)	2011-001752- 10	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Placebo and Sitagliptin 100 mg When EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract number: 2011-001752-10	Nicht E2
(1047)	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
(1048)	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
(1049)	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
(1050)	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
(1051)	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 E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1052)	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
(1053)	2011-006118-	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
(1054)	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 E2
(1055)	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
(1056)	2012-002117- 19	A Phase 3, Randomized, Active Comparator, Double-Blind, Multi-Center Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of ITCA 650 to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients wit EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19	Nicht E2
(1057)	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 E2
(1058)	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
(1059)	2012-004035-23	A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431A XR (a Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Extended EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1060)	2012-004827- 19	Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	Nicht E2
(1061)	2012-004931-22	Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes not achieving adequate glycaemic control on sitagliptin and metformin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004931-22	Nicht E2
(1062)	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 E2
(1063)	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
(1064)	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
(1065)	2013-000059-	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared with the Addition of Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Me EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000059-42	Nicht E2
(1066)	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
(1067)	2013-000542- 19	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Oral TAK-875 50 mg Compared With Sitagliptin 100 mg When Used in Comb EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000542-19	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1068)	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
(1069)	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
(1070)	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
(1071)	2013-003356-	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
(1072)	2013-003697- 26	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in the Treatment of EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26	Nicht E2
(1073)	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 E2
(1074)	2013-004275- 12	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of LY2409021 Compared to Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004275-12	Nicht E2
(1075)	2013-004819-	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, 2-arm, Parallel-group, 26-week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects wi EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2013-004819-40	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1076)	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
(1077)	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
(1078)	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 E2
(1079)	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
(1080)	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
(1081)	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
(1082)	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
(1083)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1084)	2014-005525-	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Dapagli EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	Nicht E2
(1085)	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
(1086)	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 E2
(1087)	2015-002417-29	Efficacy in controlling glycaemia with Victoza® (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Nicht E2
PharmN	Net.Bund		
(1088)	2007-000019-	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
(1089)	2007-000145- 35	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1090)	2007-002218-	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 E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1091)	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 E3
(1092)	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 E3
(1093)	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
(1094)	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, multinational trial with a 52-week extension. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1095)	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
(1096)	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
(1097)	2007-007865-	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1098)	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
(1099)	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 E2
(1100)	2008-001663- 11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1101)	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 E2
(1102)	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
(1103)	2008-004916- 12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1104)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1105)	2008-006719-	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
(1106)	2008-007334- 22	A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic patients younger than 50 and not adequately controlled with metformin PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1107)	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 E2
(1108)	2009-009888-	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
(1109)	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
(1110)	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 E2
(1111)	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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(1112)	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 E2
(1113)	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
(1114)	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
(1115)	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
(1116)	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
(1117)	2011-006118- 15	Multicentric cross-over trial to assess the glycemic profiles on 8 weeks of vildagliptin and sitagliptin treatment, each, in type-2 diabetic patients with a pre-existing cardiovascular disease pre-treated with insulin, using a PROBE-design. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
			(siehe Tabelle 4-1)
(1118)	2012-002117-	A Phase 3, Randomized, Active Comparator, Double-Blind,	Nicht E2
	19	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	
(1119)	2013-003356-	A phase IIa, dose-finding, double-blind, placebo-controlled,	Nicht E6
(1119)	21	double-dummy, randomized, eightfold cross-over study to	TVICIIL EO
	21	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	
(1120)	2014-003583-	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized,	Nicht E6
	20	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	
(1121)	2014-003792-	RANDOMIZED DOUBLE BLIND PARALLEL DESIGN	Nicht E6
(1121)	34	STUDY COMPARING RISK OF NOCTURNAL	1 (10110 120
		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	
(1122)	2015-001351-	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus	Nicht E2
(1122)	71	sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. PharmNet.Bund.	THOIR LL
	, 1	0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2016]. Verfügbar unter:	
		http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	
		pruefungen/index.html	

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 4-92 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 4-92 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P260

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
Studier	Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primären Studienziele waren die Untersuchung des Einsparungspotentials für Insulin von Sitagliptin vs. Placebo und die Untersuchung der Sicherheit und Verträglich von Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Insulinbehandlung (Treat-to-Target) mit oder ohne Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte:	
		- Veränderung der täglichen Insulindosis in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert	
		<u>Hypothese:</u> Die Verabreichung von Sitagliptin führt im Vergleich zu Placebo nach einer 24-wöchigen Behandlung zu einer Reduzierung der Insulindosis.	
		- Analyse unerwünschte Ereignisse	
		Die sekundären Studienziele waren die Untersuchung der Wirksamkeit von Sitagliptin vs. Placebo und die Untersuchung der Sicherheit und Verträglich von Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Insulinbehandlung (Treat-to-Target) mit oder ohne Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte:	
		- Veränderung des HbA1c zu Woche 24	
		- Veränderung des FPG zu Woche 24	
		- Gewichtsveränderung zu Woche 24	
		- Anteil der Patienten mit einem Nüchternblutzuckerwert von 72 - 100 mg/dl	
		- Zeit bis zum ersten Erreichen des Nüchternblutzuckerwert von 72 - 100 mg/dl	
Metho	den		
3	Studiendesign		
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	Länder-spezifisches Protokoll-Amendment 1 und 2): - Entfernung der Information über die biomedizinische Forschung (Future Biomedical Research)	
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Begründung: Einhaltung der regulatorischen Bestimmungen in Brasilien	
		<u>Länder-spezifisches Protokoll-Amendment 3):</u>	
		 Änderung der Altersbeschränkung in den Einschlusskriterien in Indien (≥ 18 und ≤ 65 Jahre) 	
		Begründung: aufgrund einer Anordnung der Behörden in Indien	
		Allgemeine Protokoll-Amendment 4):	
		 Hinzufügen eines neuen Wirksamkeitsendpunktes (Verhältnis von HbA1c zu Insulin) und deren Auswertungsstrategie 	
		Begründung: Anpassung in den geplanten Analysen	
		- Weitere geringfügige Korrekturen und Klarstellungen	
		<u>Länder-spezifisches Protokoll-Amendment 5):</u>	

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

Charakteristikum	Studieninformation
	- Anpassung der Länder-spezifischen Protokolle
Probanden / Patienten	
Probanden / Patienten Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien zu Visite 1: Gesicherte Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus Patient hat eines der folgenden Kriterien: Patienten erhielt die Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 40 Jahren oder später und die Insulintherapie wurde mindestens 3 Jahre nach dieser Diagnose initiiert Patienten hat im nüchternen Zustand eine C-Peptid Wert von > 0,7 ng/ml Patient ist ≥ 18 und ≤ 80 Jahre alt (in Indien: ≥ 18 und ≤ 65 Jahre alt) Patienten erhält seit ≥ 10 Monaten eine stabile Insulintherapie mit oder ohne Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) mit oder ohne Sulfonylharnstoff mit einem der folgenden Insuline (mindestens 15 U/Tag und maximal 150 U/Tag) und hat zu Visite 1 einen HbA1c-Wert von ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % (für Patienten ohne Sulfonylharnstoff) bzw. einen HbA1c-Wert von ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 % (für Patienten mit Sulfonylharnstoff) Mischinsulin (pre-mixed) mit einem Anteil mindestens 70 % an Basalinsulin ein- oder zweimal täglich Kurzwirksame Insuline ein- oder zweimal täglich Langwirksame Insuline ein- oder zweimal täglich Patient versteht den Studienablauf, wurde auf verfügbare Behandlungsalternativen hingewiesen, versteht die Risiken und nimmt freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) Patienten ist männlich oder weiblich mit folgenden Kriterien: Patienten im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, eine Verhütungsmethode zu verwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden Einschlusskriterien zur Visite 1: Behandlung mit einem DPP4-Inhinitor, einem Thiazolidindione oder einem GLP-1 Analoga innerhalb der letzten 12 Wochen Präprandiale Insulintherapie oder Behandlung mit einem schnell wirksamen Insulin Symptomatische Hyperglykämie, die nach Meinung des Prüfarztes eine sofortige antihyperglykämien, die einen Krampfanfall, Koma oder eine Bewusstlosigkeit zur Folge hatten oder Patienten hatten mindestens 3 Hypoglykämien pro Woche
	Probanden / Patienten Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden /

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Patient ist nach Beurteilung des Prüfarztes nicht geeignet oder Patienten willigt nicht ein, das Ziel einen Nüchternblutzucker von 72 - 100 mg/dl (4,0 - 5,6 mmol/l) zu erreichen
		Ausschlusskriterien, die bestimmte Behandlungen erfordern:
		- Bekannte Allergie oder eine Unverträglichkeit gegenüber Sitagliptin, Insulin, Metformin oder eine Kontraindikation gegenüber Sitagliptin, Insulin oder Metformin (basierend auf der Zulassung der einzelnen Länder)
		 Patient benötigt an 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Wochen Behandlungen mit Corticosteroide
		 Operativer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen bevor Studieneinschluss oder Planung einer größeren Operation während der Studie
		- Teilnahme an einer anderen experimentellen klinischen Prüfung
		 Teilnahme an einem Diätprogramm, Einnahme von gewichtsreduzierender Medikation oder Durchführung eines chirurgischer Eingriffs zur Gewichtsreduktion innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn
		 Behandlung gegen Schilddrüsenüberfunktion oder Behandlung mit Schilddrüsenhormonen
		Ausschlusskriterien, die bestimmte Begleiterkrankungen betreffen:
		- Aktive Lebererkrankungen
		- Symptome oder Verschlimmerung von Symptomen einer koronaren Herzerkrankung oder eine kongestive Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Monate oder folgende Beschwerden
		- Akutes koronares Syndrom (z. B. Myokardinfarkt)
		- Eingriff an den Herzkranzgefäßen
		 Schlaganfall oder transitorische ischämische neurologische Erkrankung
		- Systolischer Blutdruck ≥ 160 mm Hg oder einen diastolischen Blutdruck ≥ 90 mm Hg
		- HIV-Infektion
		- Schwere peripher arteriosklerotische Gefäßerkrankung
		- Klinisch relevante hämatologische Erkrankung
		- Bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre
		Ausschlusskriterien, die auf abnormen Laborwerten basieren: - eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²
		- Für Patienten mit einer Metformin-Behandlung: Serumkreatinin
		 ≥ 1,4 mg/dl für Männer und ≥ 1,3 mg/dl für Frauen Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2,0 X Obergrenze des Normalwertes
		- Aspartat-Aminotransferase (AST) > 2,0 X Obergrenze des Normalwertes
		- Schilddrüsenwerte (TSH-Werte) sind außerhalb des normalen Bereichs
		 Hämoglobin < 12,0 g/dl für Männer und < 11,0 g/dl für Frauen Triglyzeride > 600 mg/dl
		Andere Ausschlusskriterien:

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Positiver Schwangerschaftstest
		- Schwanger, stillend oder geplante Schwangerschaft
		- Drogenmissbrauch
		- 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 im besten Interesse des Patienten ist, die Ergebnisse der Studie verfälscht oder die Teilnahme des Patienten für die gesamte Studie beeinträchtigt
		 Patient ist wahrscheinlich nicht in der Lage dem Studienprotokoll zu folgen, Termine einzuhalten oder plant während der Studien umzuziehen
		- Behandlung oder geplante Behandlung mit in der Studien nicht erlaubten Arzneimitteln
		Ausschlusskriterien zu Visite 3
		 Klinisch signifikantes ECG-Ergebnis während der Run-in-Phase, das nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt
		- FPG < 130 mg/dl oder > 270 mg/dl
		 Medizinische Verfassung, Laborabnormität, Bedarf an neuer Medikation oder anderer Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes ein bereits dargestelltes Ausschlusskriterium beschreibt oder ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt.
		Ausschlusskriterien zu Visite 4 (Randomisierung):
		- FFSG < 130 mg/dl oder > 270 mg/dl
		- Positiver Schwangerschaftstest
		 Medizinische Verfassung, Laborabnormität, Bedarf an neuer Medikation oder anderer Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes ein bereits dargestelltes Ausschlusskriterium beschreibt oder ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	127 Studienzentren verteilt auf der ganzen Welt: Asiatisch-pazifischer Raum (12 Zentren), Europa (55 Zentren), Mittlerer Osten (4 Zentren), Südafrika (4 Zentren), Lateinamerika (18 Zentren), Nordamerika (34 Zentren)
5	Interventionen	Interventionsarm:
	Präzise Angaben zu den	- Sitagliptin 100 mg QD oral
	geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	 Falls der Patient bereits vor Studieneinschluss eine stabile Dosis Metformin nahm, setzte er diese Behandlung fort.
	Administration etc.	- Falls der Patient bereits zu Studieneinschluss Insulin glargin nahm, setzte er diese Behandlung fort; falls der Patient zu Studieneinschluss ein anderes Insulin nahm, wechselte er zu Insulin glargin während der Dauer der Studie.
		Kontrollarm:
		- Placebo 100 mg QD oral
		- Falls der Patient bereits vor Studieneinschluss eine stabile Dosis Metformin nahm, setzte er diese Behandlung fort.
		- Falls der Patient bereits zu Studieneinschluss Insulin glargin nahm, setzte er diese Behandlung fort; falls der Patient zu Studieneinschluss ein anderes Insulin nahm, wechselte er zu

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

Zielkriterien	Insulin glargin während der Dauer der Studie.
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	Primäre Zielkriterien: - Veränderung der täglichen Insulindosis in IU in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert - Analyse unerwünschter Ereignisse Sekundäre Wirksamkeitskriterien: - Veränderung des HbA1c in % zu Woche 24 - Veränderung des FPG in mg/dl zu Woche 24 - Gewichtsveränderung zu Woche 24 - Anteil der Patienten mit einem Nüchternblutzuckerwert von 72 - 100 mg/dl - Zeit bis zum ersten Erreichen des Nüchternblutzuckerwert von 72 - 100 mg/dl Weitere Wirksamkeitskriterien: - HbA1c-Insulin-Verhältlnis in % pro IU zu Woche 24 - Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins, des HDL-Cholesterins oder des Non-HDL-Cholesterins in mg/dl zu Woche 24 - Prozentuale Veränderung der Triglyzeriden in mg/dl zu Woche 24 - Prozentuale Veränderung der Triglyzeriden in mg/dl zu Woche 24 - Prozentuale Veränderung der Unterwünschte Ereignisse Tier 1: - Symptomatische Hypoglykämien Tier 2: - Unerwünschte Ereignisse - Spezifische unerwünschte Ereignisse (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen), SOCs, spezifische bestätigte kardiovaskuläre schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, PDLCs (Pre-Defined Limit of Change) - Hypoglykämien (symptomatisch und asymptomatisch) - Schwere Hypoglykämien - Gewichtsveränderung zu Woche 24 Tier 3: - Alle Endpunkte von Tier 2 mit einer Inzidenz < 4 - Zusätzliche Analyse von Hypoglykämien - Veränderung zum Ausgangswert-Ergebnis (Labor, Vitalparameter) Angemessenheit der Messbarkeit der Endpunkte: Studienendpunkte wurden definiert basierend auf klinischen Standards,
	ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Qualitätssicherung der Daten: Klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle. Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienstart.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	 Die geschätzte Fallzahl betrug 300 Patienten pro Studienarm. Die Fallzahlberechnung basierte auf folgenden Annahmen Sitagliptin ist Placebo im primären Endpunkt überlegen 95 % der randomisierten Patienten (285 pro Arm) sind für die primäre Analyse geeignet Behandlungsunterschied: 10 IU/Tag Standardabweichung: 35 IU/Tag zweiseitiger Test mit Irrtumswahrscheinlichkeit (α = 0,05) Bei einer Fallzahl von 600 Patienten und einem Behandlungsunterschied von 10 IU zwischen Sitagliptin und Placebo beträgt die Power 90 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt. Gründe, die für den Patienten zum Studienabbruch führten: - Widerruf der Einwilligungserklärung - Schwere Hypoglykämien - Hyperglykämien - Erhöhung der AST- und/oder ALT-Werte - Veränderung der Nierenfunktion - Bedarf eines nicht in der Studie vorgesehenen Arzneimittels - Verfassung, die eine Kontraindikation gegen Sitagliptin, Insulin glargin oder Metformin nach sich zieht - Schwangerschaft - Jeder medizinischer 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 computergenerierten Allokationsplans für die Zuteilung der Behandlung lag in der Verantwortung des Sponsors.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach - Einnahme von Sulfonylharnstoff (ja/nein) - Einnahme von Metformin (ja/nein) mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Interactive Voice Response System, IVRS)
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. Dieses System teilte jedem geeigneten Patienten einmalig eine eindeutige Nummer zu. Damit konnte dann das Studienmedikament doppelblind dem Patienten ausgehändigt werden. 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 Biostatistik-Abteilung des Sponsors generierte den randomisierten Allokationsplan für die Behandlungszuteilung. Die Randomisierung fand mit Hilfe des IVRS (unabhängig und zentral) für alle Patienten, die die Einschlusskriterien zu Visite 1 erfüllten, statt.
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. 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: Veränderung der Insulindosis in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert - Analysepopulation: FAS-Population - Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95 %-KI und p-Wert basierend auf dem cLDA Modell kontrolliert für Behandlung, Metformin-Einnahme und dem Interaktionsterm aus Zeit und Behandlung-Arm

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Ttem	Cnarakteristikum	Sekundäre Endpunkte: Veränderung der stetigen Parameter - Analysepopulation: FAS-Population - Mit Ausnahme der Analyse der Triglyzeride: Verwendung der gleichen statischen Methode wie beim primären Endpunkt - Für die Analyse der Triglyzeride: Schätzung des Behandlungsunterschied und zugehöriges 95 %-KI basierend auf einer nicht-parametrischen ANCOVA Zeit bis zum ersten Erreichen des Nüchternblutzuckerwert von 72 - 100 mg/dl - Analysepopulation: FAS-Population - Berechnung der Zeit bis zum ersten Erreichen des Nüchternblutzuckerwert basierend auf dem Kaplan-Meier Schätzer Anteil der Patienten mit einem Nüchternblutzuckerwert von 72 - 100 mg/dl - Analysepopulation: FAS-Population - Schätzung des Behandlungsunterschied basierend auf einem ANCOVA-Modell für wiederholte Messungen Sicherheitsendpunkte - Analysepopulation: APaT-Population - Tier 1: Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95 %-KI und p-Wert basierend auf der Miettinen and Nurinem Methode und ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Metform-Behandlung wurde zusätzlich noch durchgeführt. - Tier 2: 95 %-Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95 %-KI und p-Wert basierend auf der Miettinen and Nurinem Methode
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	- Tier 3: Deskriptive Auswertung Keine Subgruppenanalysen für die Studie waren geplant.
Result	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	Sitagliptin 100 mg QD a) 330 b) 329 c) 329 Placebo 100 mg QD a) 330 b) 329

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Für jede Gruppe:	c) 329 Behandlungsgruppe Sitagliptin (N = 330)
	Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	- UE (N = 7) - Tod (N = 2) - Fehlende Wirksamkeit (N = 0) - Lost-to-follow-up (N = 4) - Non-Compliance (N = 3) - Andere Gründe (N = 8) - Entscheidung des Prüfarztes (N = 2) - Verletzung des Prüfplans (N = 1) - Widerruf der Einwilligung (N = 7) - Screening-Fehler (N = 1) Behandlungsgruppe Placebo (N = 330) - UE (N = 6) - Tod (N = 1) - Fehlende Wirksamkeit (N = 2) - Lost-to-follow-up (N = 3) - Non-Compliance (N = 0) - Andere Gründe (N = 4) - Entscheidung des Prüfarztes (N = 5) - Verletzung des Prüfplans (N = 3) - Widerruf der Einwilligung (N = 2) - Screening-Fehler (N = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 16.01.2012 in die Studie eingeschlossen. Am 07.06.2013 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.

ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); APaT: All Patients as Treated; AST: Aspartat-Aminotransferase; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; CONSORT; Consolidated Standards of Reporting Trials; DPP4: Dipeptidyl-Peptidase 4; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; FFSG: Fasting Fingerstick Glucose; FPG: Fasting Plasma Glucose (Nüchternplasmaglukose); GLP-1: Glucagon-Like-Peptide 1 (Inkretinhormon); HbA1c: Hämoglobin A1c; HDL: High Density Lipoprotein; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IU: Internationale Einheit; IVRS: Interaktives Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; PLDC: Pre-Defined Limit of Change; PP: Per-Protocol; QD: Quaque Die (einmal täglich); SOC: System Organ Class; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; UE: Unerwünschte Ereignisse

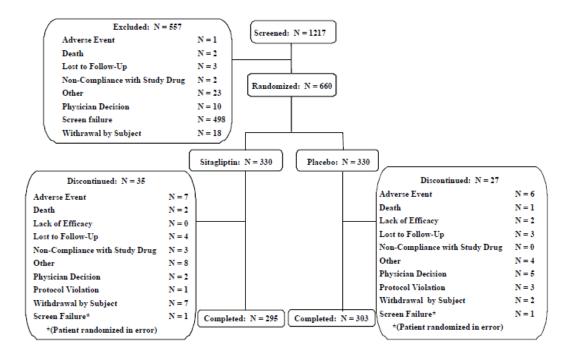


Abbildung 4: Flow-Chart zur Studie P260

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie TECOS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studie	nziel	
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)
Metho	den	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B.	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokoll-Amendment 1 (13. September 2010): - 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
	int Begrundung	- 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
		Protokoll-Amendment 2 (3. April 2012):
		 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
		Protokoll-Amendment 3 (5. September 2013):
		 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
		Protokoll-Amendment 4 (12. Februar 2014):
		 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	Einschlusskriterien:
	der Probanden / Patienten	- 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 Metformin, Pioglitazon oder einem Sulfonylharnstoff als 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarztes ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt, nicht im besten Interesse des Patienten ist, die Ergebnisse der Studie verfälscht oder die Teilnahme des Patienten für die gesamte Studie beeinträchtigt
		- eGFR $< 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$
		- 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	Interventionsarm:
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	 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.	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.
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	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	Die geschätzte Fallzahl betrug 7.000 Patienten pro Studienarm.
	Fallzahlen bestimmt?	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	
	zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	 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

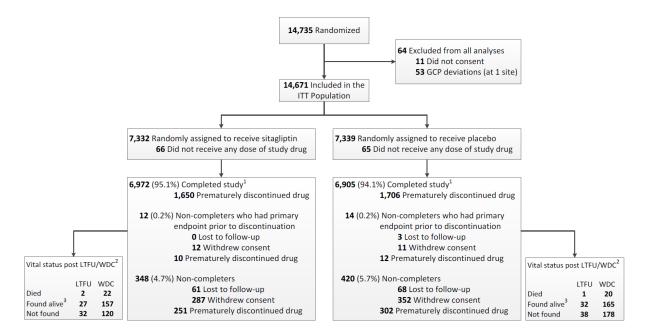
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Efron's tie handling Methode, adjustiert nach Region
		Falls Nicht-Unterlegenheit abgelehnt wurde, wurden keine weiteren Tests mehr durchgeführt, andernfalls:
		Überlegenheit bezüglich Zeit bis zum ersten MACE von Sitagliptin vs. Placebo
		- Endpunkt: MACE
		- 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	A priori definierte Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
	adjustierte Analysen	- 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)
Resulta	ate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 5
13a	Anzahl der	Sitagliptin 100 mg QD, bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion
	Studienteilnehmer für	a) 7.332
	jede durch Randomisierung	b) 7.266
	gebildete	c) 7.257
	Behandlungsgruppe, die	
	a) randomisiert wurden,	Placebo 100 mg QD, bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion
	b) tatsächlich die	a) 7.339
	geplante	b) 7.274
	Behandlung/Intervention erhalten haben,	c) 7.266
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe:	Sitagliptin 100 mg QD, bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion
	Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Vorzeitiger Studienabbruch (N = 360)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach	- Lost to Follow-up (N = 61)
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	- 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) Pondoministrungsbriterien wurden nicht eingehelten (N = 5)
		 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.



- 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 5: 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 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P260

Studie: <u>P260</u>

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle Kürzel					
Clinical Study Report zur Studie P260 wird im P260					
Modul5 übermittelt					
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:					
Einstufung als randomisierte Studie					
9					

\boxtimes	ja	→ Bewer	tung der Punkte 1	und 2 für randomisierte Studien
	neir	ı → Bewei	rtung der Punkte 1	und 2 für nicht randomisierte Studien
		Angabe	en zum Kriterium:	
		Es hand	elt sich um eine ra	ndomisierte kontrollierte Studie.
1.				
	<u>für</u>	randomis	<u>ierte Studien:</u> Ad	läquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
		⊠ ja	unklar unklar	nein nein
		Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	<u>für</u>	nicht ran	domisierte Studie	en: Zeitliche Parallelität der Gruppen
		☐ ja	unklar	nein nein
		Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
2.	<u>fü</u> r	randomis	ierte Studien: Ve	rdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")
	-	_	unklar	_

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

	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:			
	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:		

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Gesamtmortalität</u>				
1.	1. Verblindung der Endpunkterheber			
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein	
	Angaben zun	n Kriterium; <u>oblig</u>	gate Begründung für die Einstufung:	
	Es handelt sic	ch um eine Phase	-III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.	
2	A d'	t	. Dutaning	
2.	•	nsetzung des ITT		
	⊠ ja	unklar	nein	
	Angaben zu	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
3.	Ergebnisunah	ohängige Bericht	erstattung dieses Endpunkts alleine	
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein	
	Angaben zu	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:	
4.	Keine sonstige	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können	
	⊠ ja	nein		
	Angaben zu	m Kriterium; falls	s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:	
		erzerrungspoten udien durchzufü	nzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für	
			,	
	⊠ niedrig	<u></u>	och	
В	Begründung für o	die Einstufung:		
U	Jmsetzung des I	TT-Prinzips erfol	ntmortaliät fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die gte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen	
В	Berichterstattung	g ausgegangen we	rden. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.	

Endpunkt: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

1.	Verblindung der Endpunkterheber			
	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:			
		<u>-</u>		
4.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können			
	⊠ ja □ nein			
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
		_		
	stufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für			
	lomisierte Studien durchzuführen):			
	niedrig hoch			
В	gründung für die Einstufung:			
E e	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: 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 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 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: <u>Unerwünschte Ereignisse</u> 1. Verblindung der Endpunkterheber nein ⊠ ja unklar 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 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: Veränderung des Körpergewichts

1.	. Verblindung der Endpunkterheber		
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben zun	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt sic	ch um eine Phase-	III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.
2.	Adäquate Um	setzung des ITT	-Prinzips
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben zur	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunab	hängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben zu	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstige	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein	
	Angaben zui	m Kriterium; falls	nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Ei ra	nstufung des V ndomisierte St	erzerrungspoten udien durchzufül	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
	□ niedrig	□ he	och
E	Begründung für o	die Einstufung:	
S	tatt, die Umsetz	ung des ITT-Prinz	derung des Körpergewichts fand eine Verblindung der Endpunkterheber zips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen rden. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie TECOS

Studie: <u>TECOS</u>

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Kürzel
TECOS
_

\ Ve	Verzerrungsaspekte auf Studienebene:				
]	Einstufung als randomisierte Studie				
[⊠ ja	→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien			
[nei	n → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien			
		Angaben zum Kriterium:			
		Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.			
]	l. <u>für</u>	randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz			
		☑ ja ☐ unklar ☐ nein			
		Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
		Angaben zum Kriterium, fans unklar oder hem, <u>obrigate</u> begrundung für die Einstufung.			
	a				
	<u>für</u>	nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen			
		☐ ja ☐ unklar ☐ nein			
		Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
2	2.	uandaminianta Stadiana Vandaalanna dan Communantailana (alla astian aanaalanantii)			
	<u>lur</u>	randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")			
		⊠ ja □ unklar □ nein			
		Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			

von prognostisch relevanten Faktoren
☐ ja ☐ unklar ☐ nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
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.
Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte
⊠ ja □ unklar □ nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
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, kardiovaskuläre Mortalität und nicht-kardioavaskuläre Aortalität)			
1.	Verblindung	der Endpunkterl	heber
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zun	n Kriterium; <u>oblig</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt si	ch um eine Phase-	-III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.
2.	Adäquate Un	nsetzung des ITT	-Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zu	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunal	ohängige Bericht	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zu	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstig ⊠ ja	en (endpunktspe □ nein	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
		_	s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
		erzerrungspoten udien durchzufü	nzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
	□ niedrig	□ h	och
В	Begründung für	die Einstufung:	
U	Jmsetzung des I	TT-Prinzips erfol	ntmortaliät fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die gte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen rden. 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: <u>Therapieintensivierung</u> (Beginn einer dauerhaften Insulintherapie; Beginn einer weiteren Co-<u>Medikation</u>)

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 multizentris	sche Studie.	
2.	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips		
	⊠ ja □ unklar □ nein		
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung	j:	
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine		
	⊠ ja □ unklar □ nein		
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung	ż.	
4.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könne	n	
	⊠ ja □ nein		
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
	instufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für andomisierte Studien durchzuführen):	r	
	□ hoch		
Е	Begründung für die Einstufung:		
	Hinsichtlich des Endpunkts Therapieintensivierung fand eine Verblindung der Endpunkterh	eber statt, die	
J	Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig ein		

Endpunkt: Schwere Hypoglykämien 1. Verblindung der Endpunkterheber unklar ⊠ ja 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 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: <u>Unerwünschte Ereignisse</u> 1. Verblindung der Endpunkterheber unklar ⊠ ja 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 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: Hospitalisierungen 1. Verblindung der Endpunkterheber unklar ⊠ ja 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 Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): hoch □ niedrig 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 unklar ⊠ ja 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 Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Hinsichtlich des Endpunkts Körpergewicht 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.

☐ hoch

□ niedrig

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:					
Einstufung als randomisierte Studie					
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien					
nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, <u>oder</u> 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. <u>für randomisierte Studien:</u>					
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, <u>obligate</u> 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.

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

	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 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.				

- 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 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.