Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ertugliflozin/Sitagliptin (STEGLUJAN®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert ist

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 09.05.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **10**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 14
4.2 Methodik 24
4.2.1 Fragestellung 24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 27
4.2.3 Informationsbeschaffung 32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 38
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 39
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte 40
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden 43
4.2.5.3 Meta-Analysen 45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 61
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 66
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 67
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 69
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 70
4.3.2 Weitere Unterlagen 70

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 70
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 70
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmen 71
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche 74
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 79
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Indirekte Vergleiche 80
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 81
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 81
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 82
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 84
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 84
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 85
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 85
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 86
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 86
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 87
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 87
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 87
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 89
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation 89
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 100
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 101
4.3.2.3.3.1 Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen 101
4.3.2.3.3.2 Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen 104
4.3.2.3.3.3 Veränderung des systolischen Blutdrucks – weitere Untersuchungen 111
4.3.2.3.3.4 Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen 120
4.3.2.3.3.5 Hypoglykämien – weitere Untersuchungen 138
4.3.2.3.3.6 Weitere Endpunkte – weitere Untersuchungen 142
4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 147
4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – RCT 156
4.3.2.3.4.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen 157
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 161
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 171
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 171
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 171
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 178
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 178
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 178
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 178

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 179
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 179
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 183
4.7 Referenzliste 184
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 188
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 200
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 204
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 215
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 392
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 417

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – RCT 16

Tabelle 4-2: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu einer Umstellung auf die gewählten zVT (Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin) 23

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels bei Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind 27

Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Suche nach Studien (RCT) für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 30

Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche (RCT) mit der zVT über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin 31

Tabelle 4-6 Berechnungssystematik bei binären Endpunkten 44

Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 49

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 68

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Tabelle 4-20: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen 79
Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 81
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 82
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 83
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 83
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 83
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 85
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 86
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 86
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 90
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen 91
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen 91
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 94
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 98
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen 101
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen 102
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 103

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen 104
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen 104
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 106
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 110
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des systolischen Blutdrucks – weitere Untersuchungen 111
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks zu Baseline – weitere Untersuchungen 112
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 114
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 118
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen 120
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen 121
Tabelle 4-52: Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Baseline – weitere Untersuchungen 122
Tabelle 4-53: Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Woche 26 – weitere Untersuchungen 123
Tabelle 4-54: Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Woche 52 – weitere Untersuchungen 124
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 126
Tabelle 4-56: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 10 bzw. 7 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) 128
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des EQ-5D VAS der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 133
Tabelle 4-58: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 10 bzw. 7 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) 135
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien – weitere Untersuchungen 138
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien – weitere Untersuchungen 139

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 140
Tabelle 4-62: Operationalisierung der Weiteren Endpunkte – weitere Untersuchungen..... 142
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Weitere Endpunkte – weitere Untersuchungen..... 143
Tabelle 4-64: Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Including Rescue Approach)– weitere Untersuchungen 145
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... 147
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 148
Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 150
Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Including Rescue Approach, Inzidenz > 0 %) – weitere Untersuchungen..... 152
Tabelle 4-69: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Including Rescue Approach, Inzidenz > 0 %) – weitere Untersuchungen 154
Tabelle 4-70: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen..... 157
Tabelle 4-71: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie VERTIS SITA 2 (Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo) 158
Tabelle 4-72: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie VERTIS SITA 2 (Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo) Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)..... 159
Tabelle 4-73: Übersicht der Ergebnisse der Studie VERTIS SITA2 auf Endpunktebene 161
Tabelle 4-2: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu einer Umstellung auf die gewählten zVT (Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin) 177
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 178
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VERTIS SITA 2 (MK8835-006) 393
Tabelle 4-64: Übersicht der Preferred Terms zum Enpunkt Pankreatis (SMQ) 418
Tabelle 4-64: Übersicht der Preferred Terms zu den Enpunkten Hypovolämien, Harnwegsinfektionen und Mykotische Genitalinfektionen (CMQs) 420
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VERTIS SITA 2..... 423

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Reduktion des Körpergewichts (VERTIS SITA 2 Studie) 19
Abbildung 4-2: Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks (VERTIS SITA 2 Studie) ... 20
Abbildung 4-3: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [eigene Darstellung]. 49
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien (RCT) für indirekte Vergleiche für Patientengruppe A1 mit dem zu bewertendem Arzneimittel 76
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien (RCT) für indirekte Vergleiche für Patientengruppe A1 mit der zVT über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin 78
Abbildung 4-7 Veränderung des HbA1c-Wertes über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 95
Abbildung 4-8 Veränderung des HbA1c-Wertes über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 99
Abbildung 4-9: Veränderung des Körpergewichts über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 107
Abbildung 4-10: Veränderung des Körpergewichts über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 111
Abbildung 4-11: Veränderung des systolischen Blutdrucks über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 115
Abbildung 4-12: Veränderung des systolischen Blutdrucks über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 119
Abbildung 4-13: Veränderung des EQ-5D VAS über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 127
Abbildung 4-14: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 10 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) 129
Abbildung 4-15: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 7 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) 130
Abbildung 4-16: Veränderung des EQ-5D VAS über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen 134
Abbildung 4-17: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 10 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) 136

Abbildung 4-18: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 7 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) 137
Abbildung 4-1: Reduktion des Körpergewichts (VERTIS SITA 2 Studie) 173
Abbildung 4-2: Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks (VERTIS SITA 2 Studie). 174
Abbildung 4-19: Flow-Chart gemäß CONSORT zur Studie VERTIS SITA 2 416

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung)
ASaT	All Subjects as Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
BZ	Blutzuckerwert
BMI	Body Mass Index
CAC	Clinical Adjudication Committee
cLDA	Constrained longitudinal data analysis
CMQ	Custom MedDRA Query
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
DBP	Diastolic blood pressure
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension
EQ-5D-3L	EQ-5D 3-Level
ERADICATE-HF	Ertugliflozin Trial in Diabetes With Preserved or Reduced Ejection Fraction Mechanistic Evaluation in Heart Failure
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FPG	Fasting glucose plasma
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	**Bedeutung**
HbA1c	Hämoglobin A1c
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMA	Homeostatic model assessment
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LS	Least squares
LSM	LS Mittelwert
MACE	Major adverse cardiovascular events
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mEq	Milliäquivalent
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
µmol	Mikromol
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
oz	Unze
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial

Abkürzung	**Bedeutung**
RR	Relatives Risiko
SBP	Systolic blood pressure
SD	Standardabweichung
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens der festen Kombination bestehend aus Ertugliflozin und Sitagliptin im Vergleich zu der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Ertugliflozin/Sitagliptin ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- Bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN® enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Das unter der Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet umfasst somit insgesamt drei bewertungsrelevante Patientengruppen:

- Patientengruppe A1: Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- Patientengruppe A2: Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- Patientengruppe A3: Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die gewählte zVT ist bei allen drei Patientenpopulationen Humaninsulin + Metformin. Zusätzlich untersuchte MSD aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse die zVT bestehend aus Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin.

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen).

Datenquellen

Alle Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden, bzw. für die MERCK & Co., Inc. sowie deren Konzerngesellschaften einschließlich MSD SHARP & DOHME GMBH regulatorischer Sponsor bzw. auf andere Weise finanziell beteiligt sind oder waren, 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.

In dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet liegt ausschließlich für die Patientenpopulation A1 (Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken) eine placebokontrollierte, randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie vor (VERTIS SITA2 [MK-8835-006/PF-04971729]). Eine direkt vergleichende Studie mit der zVT konnte im Rahmen der Studiensuche für keine der drei Patientengruppen (A1–A3) identifiziert werden. Ein indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator konnte ebenfalls nicht durchgeführt werden, da keine Studien identifiziert werden konnte.

Die Studie VERTIS SITA2 schloss ausschließlich erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Patientengruppe A1), ein. Für das in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte Anwendungsgebiet wurde keine Studie zu Patientengruppe A2 sowie keine Studie zu Patientengruppe A3 identifiziert.

Daher werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Studie VERTIS SITA2 zum medizinischen Nutzen der zusätzlichen Verabreichung von Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg bei bestehender oraler antidiabetischer Therapie mit Sitagliptin 100 mg/Tag sowie Metformin ≥ 1.500 mg/Tag im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV beschrieben.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht zu den Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte klinische Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) zur Darstellung des medizinischen Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens der Behandlung mit der Fixdosiskombination bestehend aus Ertugliflozin + Sitagliptin findet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – RCT

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Patientengruppe A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Patientengruppe A2 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Patientengruppe A3 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Patientengruppe A1 (Metformin +) Ertugliflozin + Sitagliptin, Anwendung entsprechend Zulassung Patientengruppe A2 (Sulfonylharnstoff[a] +) Ertugliflozin + Sitagliptin Patientengruppe A3 (Metformin + Sulfonylharnstoff +) Ertugliflozin + Sitagliptin Anwendung gemäß Zulassung.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Humaninsulin[b] oder Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin oder Humaninsulin + Empagliflozin[c] oder Humaninsulin + Liraglutid[c] Anwendung gemäß Zulassung.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität • Morbidität • Unerwünschte Ereignisse • Lebensqualität.	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT (Studien der Evidenzstufe I; Evidenzklassifizierung siehe 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO.)	Nicht E5

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7

Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland derzeit nicht verfügbar.

a: Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Erst wenn der Blutzucker mit Metformin nicht ausreichend gesenkt werden kann bzw. Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, ist Sulfonylharnstoff einzusetzen.

b: Therapie mit Humaninsulin ± Sitagliptin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.

c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskularer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle).

Abkürzungen: RCT: Randomized Controlled Trial; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; VerfO: Verfahrensordnung des G-BA

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

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung relevante Studie VERTIS SITA2 wurden mit Hilfe des CONSORT-Statements überprüft, welches ergänzend im Anhang 4-E dieses Dossiermoduls dargestellt ist. Als primäre Informationsquelle wurde der Studienbericht herangezogen. Es erfolgte ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Ergebnisberichte aus Studienregistern, Abstracts, Vollpublikationen und andere Nutzenbewertungsverfahren). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten wurden diese dargestellt. Der Patientenfluss wurde analog des CONSORT-Flow-Charts dargestellt. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend für die gesamte eingeschlossene Studie und endpunktspezifisch bewertet. Alle Ergebnisse werden einzelstudien- und endpunktbezogen dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Die systematische Suche nach Studien für einen direkten Vergleich der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin bzw. der freien Kombination Ertugliflozin + Sitagliptin mit den vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegten bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin erbrachte keine Treffer.

Die systematische Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich (Anker: Placebo) im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin erbrachten nur die VERTIS SITA 2 Studie (Metformin + Sitagliptin + Ertugliflozin 5 mg/15 mg im Vergleich zu Metformin + Sitagliptin + Placebo). Eine entsprechende Studie mit Insulin, welche einen indirekten Vergleich hätte ermöglichen können, fand sich nicht.

Die VERTIS SITA 2 Studie wird herangezogen, um für Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin zu belegen, dass die Hinzugabe von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo das Körpergewicht bzw. den systolischen Blutdruck senkt und im Allgemeinen gut verträglich ist. Die Therapiesituation in der Studie VERTIS SITA 2 entspricht der Anwendung der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin in der Praxis.

Senkung des Körpergewichts (VERTIS SITA 2 Studie)

Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin kam es durch die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo rasch zu einer Reduktion des Körpergewichts: -2,51 kg (95 %-KI: [-3,43; -0,59], p < 0,001) unter Ertugliflozin 5 mg bzw. -1,88 kg (95 %-KI: [-2,81; -0,95], p < 0,001) unter Ertugliflozin 15 mg (Abbildung 4-1).

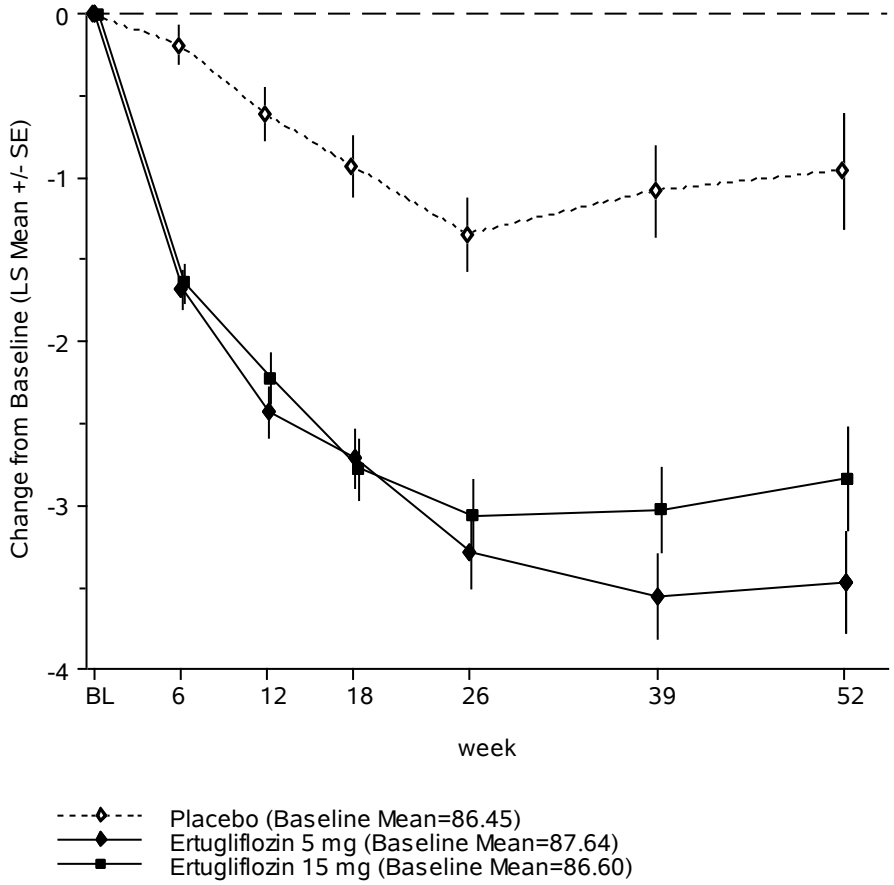


Abbildung 4-1: Reduktion des Körpergewichts (VERTIS SITA 2 Studie)

Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks (VERTIS SITA 2 Studie)

Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin kam es durch die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo zu einer deutlichen Senkung des systolischen Blutdrucks: -4,99 mm Hg (95 %-KI: [-7,82; -2,15]), p < 0,001) unter Ertugliflozin 5 mg bzw. -4,92 mm Hg (95 %-KI: [-7,76; -2,07]), p < 0,001) unter Ertugliflozin 15 mg (Abbildung 4-2). Die Höhe der Senkung des systolischen Blutdrucks in der VERTIS SITA 2 Studie entsprach etwa 50 % des Behandlungseffektes in der *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) Studie (Abschnitt 3.2.2.). Ergebnisse der VERTIS CV-Endpunktstudie werden für Ende 2019 erwartet.

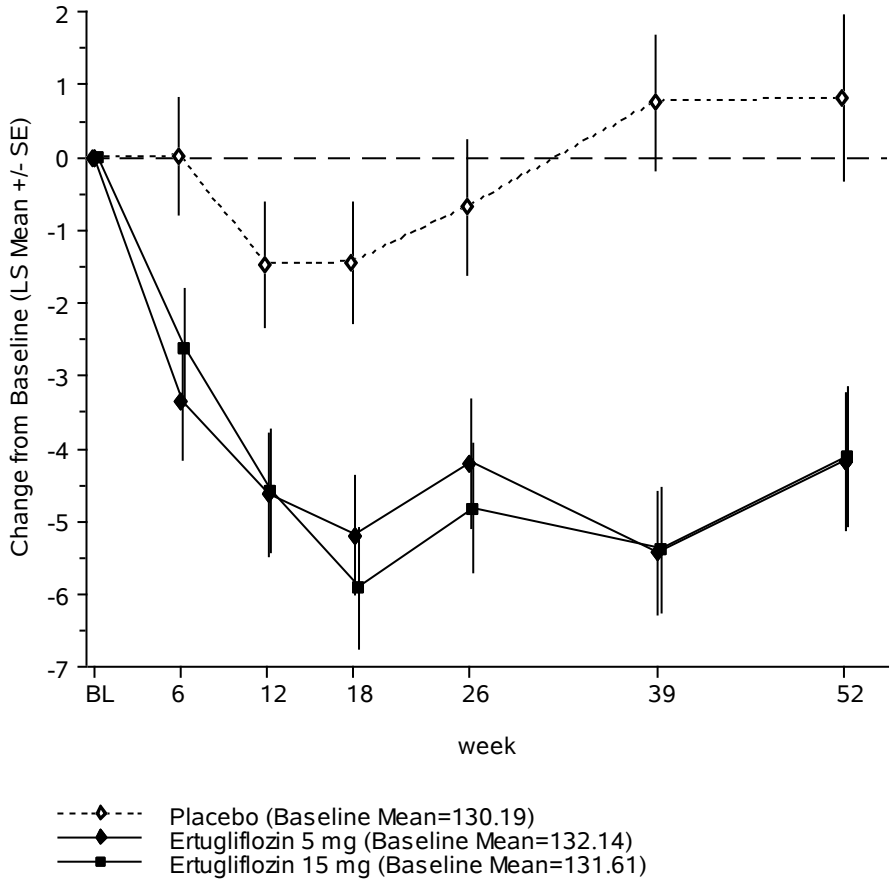


Abbildung 4-2: Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks (VERTIS SITA 2 Studie)

Verträglichkeit (VERTIS SITA 2 Studie)

Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin wurden bei Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo keine Unterschiede bezüglich der folgenden Endpunkte gesehen:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutglukose ≤ 70 mg/dl, ≤ 3,9 mmol/l), trotz einer deutlich stärkeren Blutzuckersenkung im Ertugliflozin 5 mg/15 mg-Arm.
- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutglukose < 50 mg/dl, < 2,8 mmol/l), trotz einer deutlich stärkeren Blutzuckersenkung im Ertugliflozin 5 mg/15 mg-Arm.
- Schwere Hypoglykämien (mit medizinischer oder nicht-medizinischer Fremdhilfe), trotz einer deutlich stärkeren Blutzuckersenkung im Ertugliflozin 5 mg/15 mg-Arm.
- Schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege
- Hypovolämien
- Harnwegsinfektionen
- Studienabbruch aufgrund von Genitalmykosen

Überwiegend milde bis moderate Genitalmykosen waren in der VERTIS SITA 2 Studie im Vergleich zu Placebo häufiger. Genitalmykosen sind eine bekannte Nebenwirkung von SGLT2-Hemmern.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Studien für einen direkten Vergleich der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin bzw. der freien Kombination Ertugliflozin + Sitagliptin mit den vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegten bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin liegen nicht vor.

Dennoch ist es möglich, für Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN® enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann, im Vergleich zu einer Umstellung auf die gewählten zVTs (Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin) einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten:

1. Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin kam es in der Studie VERTIS SITA 2 durch die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo zu einer Reduktion des Körpergewichtes sowie zu einer deutlichen Senkung des systolischen Blutdrucks, in Höhe von etwa 50 % des Behandlungseffektes in der ALLHAT Studie (Modul 3 A Abschnitt 3.2.2.). Dies sind Effekte, welche von Insulin nicht bekannt sind. In Bezug auf die Reduktion des Körpergewichtes sowie in Bezug auf eine deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks resultiert somit ein Vorteil von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Therapie mit Insulin.

2. Überwiegend milde bis moderate Genitalmykosen waren in der VERTIS SITA 2 Studie im Vergleich zu Placebo häufiger, ohne dass es deswegen zu häufigeren Studienabbrüchen kam. Genitalmykosen sind eine bekannte Nebenwirkung von SGLT2-Hemmern. In diesem Punkt resultiert ein Nachteil von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Therapie mit Insulin. Insgesamt belegen die Ergebnisse der Studie VERTIS SITA 2, dass bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo gut verträglich ist. Unerwünschte Ereignisse - über die der Einzelwirkstoffe hinaus - wurden nicht beobachtet.

3. Ein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko ist weder für Sitagliptin noch für Ertugliflozin zu erwarten. Hypoglykämien sind allerdings eine bekannte Nebenwirkung von Insulin. Daraus resultiert ein deutlicher Vorteil von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Therapie mit Insulin.

4. Ebenfalls evident ist, dass der Therapieaufwand unter einer oralen Dreifachkombination, welche Ertugliflozin/Sitagliptin enthält, für Patienten und Ärzte erheblich geringer ist als mit einer insulinbasierten zVT (Injektionstherapie, Blutzuckerselbstkontrollen, Patientenschulung, Überweisung zu Spezialisten, etc.).

5. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin wurde in der *Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin* (TECOS) Studie belegt.

Die Effekte von Ertugliflozin auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität werden in der *Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease* (VERTIS CV) Studie untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie werden Ende 2019 erwartet.

Tabelle 4-2: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu einer Umstellung auf die gewählten zVT (Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin)

Positive Effekte von Ertugliflozin/Sitagliptin	**Negativer Effekt von Ertugliflozin/Sitagliptin**
• Senkung des Körpergewichts *(Insulin: Gewichtssteigerung)* • Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks Etwa 50 % des Behandlungseffektes in der ALLHAT Studie (Modul 3 A Abschnitt 3.2.2.). Ergebnisse der VERTIS CV-Endpunktstudie werden für Ende 2019 erwartet. *(Insulin: Blutdruckneutral)* • Kein intrinsisches Risiko für Hypoglykämien zu erwarten *(Insulin: (Schwere) Hypoglykämien)* • Erheblich geringerer Therapieaufwand für Patienten und Ärzte *(Insulin: Injektionstherapie, Blutzuckerselbstkontrollen, Patientenschulung, Überweisung zu Spezialisten, etc.)*	• Genitalmykosen (Nebenwirkung der SGLT2-Hemmer)

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 medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens der Fixdosiskombination von Ertugliflozin + Sitagliptin (mit oder ohne Metformin und/oder Sulfonylharnstoff) zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und einem der in der festen Kombination aus Ertugliflozin + Sitagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Patientenpopulation, Intervention und zVT werden im Folgenden näher erläutert, ebenso die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und die vorgelegten Studientypen.

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin lautet [1]:

„STEGLUJAN® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- Bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN® enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.

- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form der entsprechenden Monopräparate behandelt werden“

Intervention

Die Anwendung von Ertugliflozin/Sitagliptin lautet [1]:

„Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin einmal taglich. Sofern eine zusatzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, welche die Anfangsdosis vertragen, auf 15 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin einmal taglich erhöht werden. Bei Patienten, die mit Ertugliflozin behandelt werden und auf Steglujan umgestellt werden, kann die Ertugliflozin-Dosis beibehalten werden [Fachinfo].“

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde die zVT wie folgt bestimmt [2, 3]:

Für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

Humaninsulin + Metformin

oder

Humaninsulin + Empagliflozin (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

oder

Humaninsulin + Liraglutid (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

oder

Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind [2, 3].

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse stellt MSD die folgenden zVT fest:

Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin

oder

Humaninsulin + Empagliflozin (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

oder

Humaninsulin + Liraglutid (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

oder

Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind.

Für weitere Details zur Herleitung der zVT sei an dieser Stelle auf Modul 3 Abschnitt 3.1.1 sowie Modul 3 Abschnitt 3.1.2 dieses Nutzendossiers verwiesen.

Endpunkte

Die im vorliegenden Dossier untersuchten Endpunkte Gesamtmortalität, Krankheitssymptomatik, Veränderung des Körpergewichts, Hypoglykämien sowie Unerwünschte Ereignisse sind gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität) patientenrelevant [4].

Studientypen

Die systematische Suche nach Studien für einen direkten Vergleich der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin bzw. der freien Kombination Ertugliflozin + Sitagliptin mit den vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegten bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin erbrachte keine Treffer.

Die systematische Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich (Anker: Placebo) im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin erbrachten nur die VERTIS SITA 2 Studie (Metformin + Sitagliptin + Ertugliflozin 5 mg/15 mg im Vergleich zu Metformin + Sitagliptin + Placebo). Eine entsprechende Studie mit Insulin, welche einen indirekten Vergleich hätte ermöglichen können, fand sich nicht.

Die VERTIS SITA 2 Studie wird herangezogen, um für Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin zu belegen, dass die Hinzugabe von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo das Körpergewicht bzw. den systolischen Blutdruck senkt und im Allgemeinen gut verträglich ist. Die Therapiesituation in der Studie VERTIS SITA 2 entspricht der Anwendung der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin in der Praxis.

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 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels bei Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Patientengruppe A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Patientengruppe A2 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Patientengruppe A3 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Patientengruppe A1 (Metformin +) Ertugliflozin + Sitagliptin, Anwendung entsprechend Zulassung Patientengruppe A2	Nicht E2

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
	(Sulfonylharnstoff[a] +) Ertugliflozin + Sitagliptin <u>Patientengruppe A3</u> (Metformin + Sulfonylharnstoff +) Ertugliflozin + Sitagliptin Anwendung gemäß Zulassung.	
E3 Vergleichs-intervention	Humaninsulin[b] oder Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin oder Humaninsulin + Empagliflozin[c] oder Humaninsulin + Liraglutid[c] Anwendung gemäß Zulassung.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität Morbidität Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität.	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT (Studien der Evidenzstufe I; Evidenzklassifizierung siehe 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO.)	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7

Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland derzeit nicht verfügbar.

a: Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Erst wenn der Blutzucker mit Metformin nicht ausreichend gesenkt werden kann bzw. Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, ist Sulfonylharnstoff einzusetzen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
b: Therapie mit Humaninsulin ± Sitagliptin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist. c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskularer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle [5, 6]. Abkürzungen: RCT: Randomized Controlled Trial; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; VerfO: Verfahrensordnung des G-BA	

Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Suche nach Studien (RCT) für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Patientengruppe A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	(Metformin +) Ertugliflozin + Sitagliptin, Anwendung entsprechend Zulassung	Nicht E2
E3 Vergleichs-intervention	Metformin + Sitagliptin, Anwendung entsprechend Zulassung.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität • Morbidität • Unerwünschte Ereignisse • Lebensqualität	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT (Studien der Evidenzstufe I; Evidenzklassifizierung siehe 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO.)	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7

Abkürzungen: RCT: Randomized Controlled Trial; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; VerfO: Verfahrensordnung des G-BA

Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche (RCT) mit der zVT über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Patientengruppe A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Kombination aus Metformin + Sitagliptin, Anwendung entsprechend Zulassung	Nicht E2
E3 Vergleichs-intervention	Humaninsulin[a] oder Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin oder Humaninsulin + Empagliflozin[b] oder Humaninsulin + Liraglutid[b] Anwendung gemäß Zulassung.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität • Morbidität • Unerwünschte Ereignisse • Lebensqualität.	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT (Studien der Evidenzstufe I; Evidenzklassifizierung siehe 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO.)	Nicht E5

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7

Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland derzeit nicht verfügbar.

a: Therapie mit Humaninsulin ± Sitagliptin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.

b: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskularer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle [5, 6].

Abkürzungen: RCT: Randomized Controlled Trial; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; VerfO: Verfahrensordnung des G-BA

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 systematischen bibliografischen Literaturrecherchen nach relevanten Studien erfolgten 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 (RCT) wurde für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet [7]. Die Suchstrategie für die Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht weiter limitiert. Es erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich des Publikationsdatums und der Sprache. Bei der Literaturrecherche für mögliche indirekte Vergleiche wurde nach dem Wirkstoff Sitagliptin gesucht, welcher Teil der Kombinationstherapie Sitagliptin + Metformin ist, die einen möglichen Brückenkomparator darstellt. Für die Suchen in der MEDLINE-, EMBASE- und Cochrane-Datenbank wurde die OVID-Plattform verwendet. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die Ergebnisse der Literaturrecherchen für die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche über den geeigneten Brückenkomparator sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 beschrieben. Alle Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A in den jeweiligen Unterabschnitten 4-A1 und 4-A2 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 Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Bei den Suchen für das zu bewertende Arzneimittel wurde nach der Intervention Ertugliflozin gesucht, einem Bestandteil der Fixdosiskombination Ertugliflozin + Sitagliptin. Für die Suchen nach möglichen indirekten Vergleichen wird nach der Intervention Sitagliptin

gesucht, welche Teil der Kombinationstherapie Sitagliptin + Metformin ist, die einen möglichen Brückenkomparator darstellt.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Suchen in Studienregistern nach indirekten Vergleichen über den geeigneten Brückenkomparator Sitagliptin sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 beschrieben. Alle Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B in den jeweiligen Unterabschnitten 4-B1 und 4-B2 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 voneinander unabhängig, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllten und somit themenrelevant waren. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: (1) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten 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 in den jeweiligen Unterabschnitten 4-C1 und 4-C2 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) hinsichtlich deren Relevanz 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 identifizierte, aber ausgeschlossene, Studien wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D in den jeweiligen Unterabschnitten 4-D1 und 4-D2 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 in diesem Dossier 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 Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte.

Die systematische Extraktion der Angaben zu den Verzerrungsaspekten erfolgte aus Studienberichten/-protokollen, Studienregistereinträgen, Vollpublikationen und anderen Nutzenbewertungsverfahren. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene nach den Vorgaben der Dossiervorlage. Die ausführliche Einschätzung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossenen Studien ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis eines direkten Vergleiches. Der Nachweis des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens der Fixdosiskombination von Ertugliflozin + Sitagliptin gegenüber Placebo mittels direktem Vergleich basiert auf den Ergebnissen einer multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, Phase-III-Studie (VERTIS SITA2; MK-8835-P006). Es wurden T2DM-Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden (definiert als unterschiedliche Vorerkrankungsdauer) eingeschlossen.

Die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden vergleichend übergreifend für alle Patienten beschrieben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Ergebnisse beziehen sich auf erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und die durch die Behandlung mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (hier Metformin und Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind. Als Patientencharakteristika werden für die Studie VERTIS SITA 2 das Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre), das Geschlecht (männlich/weiblich), das WHO-Stratum (A vs. andere)[4] [8], der HbA1c-Ausgangswert zu Baseline, der Nüchternplasmaglukose-Wert zu Baseline, der Ausgangswert geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und die eGFR-Verteilung zu Baseline, die Basistherapie zum Zeitpunkt des Screenings (Metformin + DPP-4-Inhibitor/Metformin + Sulfonylharnstoff), die Hautfarbe, der Body-Mass-Index (BMI; < 25 kg/m²; [25–30 kg/m²]; > 30 kg/m²), vorangegangene Sulfonylharnstofftherapie zum Zeitpunkt der Visite 1/Screening (Stratifizierungsfaktor) sowie die Dauer der Diabeteserkrankung (in Jahren) berichtet.

[4] Einteilung der WHO-Mitgliedsländer in Länder mit vergleichbarer Gesundheitsversorgung ausgehend von der Kinder- und Erwachsenensterblichkeit. Das Stratum A umfasst Länder mit niedriger Kinder- und Erwachsenensterblichkeit und beinhaltet u. a. auch Deutschland.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die im vorliegenden Dossier untersuchten Endpunkte Gesamtmortalität, Krankheitssymptomatik, Veränderung des Körpergewichts, Hypoglykämien sowie Unerwünschte Ereignisse sind gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität) patientenrelevant [4]. Auf die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte wird im Folgenden detailliert eingegangen.

Gesamtmortalität

Ein essentielles Therapieziel bei T2DM-Patienten ist die Verringerung der Mortalität [9]. Dieser zentrale Endpunkt wird sowohl durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert [10, 11].

Veränderung des Körpergewichts

Eine mit der blutzuckersenkenden Intervention verbundene Gewichtszunahme ist für viele T2DM-Patienten bedeutsam, da diese Patienten häufig unter Übergewicht bzw. Adipositas leiden [9, 12, 13]. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der konstatiert, dass „[die] Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen […] im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden [muss]“ [14].

Darüber hinaus präferieren Patienten mit T2DM diejenigen Therapien, welche sich nicht negativ auf das Körpergewicht auswirken [15-18]. Es wird daher der Endpunkt Veränderung des Körpergewichts als relevante Nebenwirkung für Patienten mit T2DM dargestellt.

Krankheitssymptomatik

Eine T2DM-Erkrankung geht mit einem bedeutsamen Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität einher. Daher stellt der Erhalt der Lebensqualität ein wesentliches Ziel der Diabetestherapie dar [19]. Die Erfassung der Lebensqualität erfolgt für die Studie VERTIS SITA 2 über den indikationsübergreifenden validierten Fragebogen EQ-5D, welcher auch häufig in der Indikation des T2DM eingesetzt wird [20, 21]. Er besteht aus zwei Teilen, einem deskriptiven System und einer visuellen Analogskala (VAS) [22]. Im Rahmen dieses Dossiers wird jedoch ausschließlich die EQ-5D VAS dargestellt. Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens ermöglicht die EQ-5D VAS eine individuelle Bewertung des aktuellen Zustands der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt [23].

Hypoglykämien

Das essentielle Ziel einer effektiven Therapie des T2DM ist die möglichst langfristige Senkung des Glukoseanteils im Blut bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen [9]. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da – aus der Perspektive der Kostenträger des Gesundheitssystems – Hypoglykämien ebenfalls zu hohen Versorgungskosten durch die Inanspruchnahme von (intensiv-) medizinischer Betreuung oder durch krankheitsbedingten Arbeitsausfall beitragen [24].

Das Auftreten von Hypoglykämien (im Sinne einer abnormal niedrigen Glukosekonzentration im Plasma) ist mit einer Vielzahl an negativen organischen, neuroglykopenischen sowie verhaltens- und stimmungsbezogenen Symptomen assoziiert, welche je nach Schweregrad die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark beinträchtigen können [25, 26]. Insbesondere die Auswirkungen von schweren hypoglykämischen Ereignissen auf das kardiovaskuläre System und eine erhöhte Mortalitätsrate werden in der Literatur diskutiert [27, 28].

Aus Sicht der betroffenen T2DM-Patienten sind hypoglykämische Ereignisse unbedingt zu vermeiden, da neben den Auswirkungen einer symptomatischen Hypoglykämie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität insbesondere auch die Furcht vor einer Hypoglykämie mit einem niedrigeren Gesundheitsstatus und mentaler sowie physikalischer Gesundheit einhergeht [17, 29]. Somit führt die Verringerung der Inzidenz und des Schweregrades von Hypoglykämien zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (einen vom G-BA akzeptierten patientenrelevanten Endpunkt) [30].

Arzneimittelinduzierte Hypoglykämien sind mit einer Vielzahl an negativen Konsequenzen assoziiert [31]:

- Das Risiko, eine Hypoglykämie zu erleiden, korreliert eng mit dem HbA1c-Wert. So stellen niedrige HbA1c-Werte einen sensitiven Prädiktor für rekurrente, häufig durch Patienten, Angehörige oder Pflegepersonal nicht bemerkte Unterzuckerungen dar.

- Insbesondere ältere Patienten sind besonders gefährdet, da diese die Symptome oftmals fehlinterpretieren. Die typischen Symptome einer Unterzuckerung, wie z. B. Zittern oder Schwindel, die zu einem Gefühl der Hilflosigkeit, zu Herzinfarkten oder Schlaganfälle führen, werden häufig nicht mit Diabetes mellitus in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen zurückgeführt. Hier gilt es insbesondere, neben den betroffenen Patienten auch Familienmitglieder sowie das Pflegepersonal zu sensibilisieren und zu schulen.

- Eine anhaltende Hypoglykämie führt zu einer irreversiblen Schädigung des Gehirns und Zellnekrose mit dauerhaften klinischen Defiziten. Insbesondere die neurokognitiven Defizite werden vom Patienten als bedrohlich erlebt. Ob und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden kognitiven Einschränkungen führen, ist nicht abschließend geklärt. Jedoch mehren sich die Hinweise für bleibende Defizite nach wiederholten moderaten Hypoglykämien.

Im vorliegenden Nutzendossier wird der Endpunkt Hypoglykämien wie folgt operationalisiert:

- Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) (Finger-Stick-Test).
- Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l) (Finger-Stick-Test).
- Schwere Hypoglykämien, die gem. Präspezifizierung im Studienprotokoll entweder medizinische oder nicht-medizinische Fremdhilfe erforderten.
- Schwerwiegende Hypoglykämien, die medizinische Hilfe erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. erkennbar getrübter Bewusstseinszustand, Bewusstlosigkeit oder Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Finger-Stick-Test vorgenommen wurde oder nicht.

Sowohl neuroglykopenische Symptome als auch die notwendige Abhängigkeit von Fremdhilfe – unabhängig davon, ob sie von medizinischem Fachpersonal oder Laien erbracht wird – stellt für den Patienten eine spürbare Beeinträchtigung dar. Ein beobachteter Unterschied zwischen zwei Gruppen ist daher gemäß dem IQWiG-Methodenpapier Version 5.0 als patientenrelevant anzusehen [11].

Für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V sind die Operationalisierungen Schwerwiegende Hypoglykämien, Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl und Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl bereits als bewertungsrelevant anerkannt worden [32-35].

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen dieses Nutzendossiers berichteten UE zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [11]. Es werden Unerwünschte Ereignisse gesamt (zusätzlich nach SOC und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende UE (zusätzlich nach SOC und PT) und UE, die zu einem Therapieabbruch führten, dargestellt. Zusätzlich werden Weitere Endpunkte berichtet: Pankreatitis, Hypovolämie, Harnwegsinfektionen und mykotische Genitalinfektionen. Für Rückschlüsse zur kardiovaskulären Sicherheit wird die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse nach SOC sowie der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse nach SOC und hier insbesondere die SOC „Herzerkrankungen“ verwendet.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Full Analysis Set (FAS)

Die FAS-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die (1) mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten und (2) zu Baseline oder zu mindestens einem Zeitpunkt nach Randomisierung eine Messung für den jeweiligen Endpunkt hatten.

Die FAS-Population wurde für die Analysen hinsichtlich Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks, Krankheitssymptomatik (EuroQol-5 Dimension Visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]) und Zeit bis zur Verbesserung um 10 bzw. 7 Punkte der Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) herangezogen.

All Subjects as Treated (ASaT)

Die ASaT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung innerhalb der Behandlungsgruppen erfolgte hierbei entsprechend der Studienmedikation, welche die Patienten tatsächlich erhalten hatten.

Die ASaT-Population wurde für die Analyse der Endpunkte Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Weitere Endpunkte und UE herangezogen.

Auswertungsansätze

Excluding Rescue Approach

Während der doppelblinden Behandlungsdauer erhielten Probanden, die gem. Studienbericht glykämische Rescue-Kriterien erfüllten, eine unverblindete Rescue-Medikation. Die Rescue-Medikation umfasste die Gabe von Glimepirid oder Insulin glargin, falls Glimepirid als nicht geeignet angesehen wurde (siehe auch Studienbericht der Studie VERTIS SITA 2 Abschnitt 9.4.1.2 [36]). Patienten, welche eine Rescue-Medikation erhalten hatten, wurden bei dem Excluding Rescue Approach aus den jeweiligen Analysen ausgeschlossen.

Including Rescue Approach

Im Gegensatz zum Excluding Rescue Approach wurden Probanden im Including Rescue Approach auch eingeschlossen, wenn diese eine Rescue-Medikation erhalten hatten.

Auswertungsmethoden

Die Ergebnisse der VERTIS SITA 2-Studie werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Obwohl sich durch die Vielzahl an post hoc durchgeführten statistischen Tests ein multiples Testproblem ergibt, wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Die Berechnungssystematik unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunktes und wird im Folgenden beschrieben.

Auswertungsmethoden

Die Ergebnisse der Studie VERTIS SITA 2 werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Obwohl sich durch die Vielzahl an post hoc durchgeführten statistischen Tests ein multiples Testproblem ergibt, wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Die Berechnungssystematik unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunktes und wird im Folgenden beschrieben.

Binäre Endpunkte

Die binären Endpunkte Mortalität, Hypoglykämien, Weitere Endpunkte und Unerwünschte Ereignisse wurden nach der Berechnungssystematik, wie in Tabelle 4-6 dargestellt, ausgewertet.

Tabelle 4-6 Berechnungssystematik bei binären Endpunkten

<table>
<tr><th>Entscheidungsmerkmal</th><th colspan="2">Ertugliflozin</th><th>Placebo</th><th>Dossierauswertung</th></tr>
<tr><td>Anzahl an Patienten</td><td colspan="2">Keine Patienten in einer der beiden Gruppen</td><td></td><td>Effektschätzer, KI und p-Werte werden nicht berechnet</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Anzahl an Ereignissen</td><td colspan="2">Keine Ereignisse in einer der beiden Gruppen</td><td></td><td>Peto-OR inklusive dazugehöriges KI (log POR)</td></tr>
<tr><td>Kein Ereignis</td><td>Kein Ereignis</td><td></td><td>Effektschätzer, KI und p-Werte werden nicht berechnet</td></tr>
<tr><td>100 %</td><td>100 %</td><td></td><td>RR und Peto-OR betragen 1
Es wird kein KI berechnet</td></tr>
<tr><td colspan="2">≤ 1 % oder ≥ 99 % in der Ertugliflozin Gruppe und/oder Placebo Gruppe</td><td></td><td>Peto-OR inklusive dazugehöriges KI (log POR)</td></tr>
<tr><td colspan="3">In allen anderen Fällen</td><td>RR inklusive dazugehöriges KI (log RR)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds-Ratio; POR: Peto-Odds-Ratio; RR: Relatives-Risiko.</td></tr>
</table>

- Enthält eine der beiden Gruppen keine Patienten, so werden Effektschätzer, KI und p-Werte nicht berechnet.

- Treten in einer der beiden Gruppen keine Ereignisse auf, so wird das Peto-Odds-Ratio (POR) inklusive dazugehöriges Konfidenzintervall berechnet. Die Berechnung des Konfidenzintervalls basiert auf Grundlage des logarithmierten POR (log[POR]).

- Treten keine Ereignisse in der Ertugliflozin Gruppe und in der Placebo-Gruppe auf, so werden Effektschätzer, KI und p-Werte nicht berechnet.

- Entspricht die Anzahl an Ereignissen in beiden Gruppen 100 % so nimmt der Effektschätzer den Wert eins an (RR und POR). In dieser Situation wird kein KI berechnet.

- Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Gruppe wird das POR statt des Relativen Risikos (RR) angegeben. Die Berechnung des KI basiert auf dem log(POR).

- In allen anderen Fällen wird das RR inklusive dazugehörigem KI berechnet. Dessen Berechnung basiert auf dem logarithmierten RR (log[RR]).

Die Studie VERTIS SITA 2 besitzt die drei Behandlungsarme Placebo, Ertugliflozin 5 mg und Ertugliflozin 15 mg. Da bei der Auswertung die paarweisen Vergleiche Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo und Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo durchgeführt wurden lässt sich die beschriebene Berechnungssystematik problemlos anwenden.

Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels einem unbedingten exakten Test CSZ-Methode [37].

Metrische Endpunkte

Für die Analyse der metrischen Endpunkte Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks und Krankheitssymptomatik wurde die Constrained-longitudinal-data-analysis (cLDA)-Methode nach Liang und Zenger verwendet [38]. Das Modell wurde mit festen Effekten für die Behandlung, Zeit, vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Metformin + DPP-4-Inhibitor/Metformin + Sulfonylharnstoff), eGFR zu Baseline (metrisch) und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung geschätzt. Die Zeit wurde hierbei als kategoriale Variable mit aufgenommen.

Time-to-Event-Endpunkte

Für die Analyse der Zeit bis zur Verbesserung um 10 bzw. 7 Punkte der EQ-5D VAS wurde für die Schätzung der medianen Ereigniszeit die nicht-parametrische Kaplan-Meier-Methode verwendet. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlung als Kovariable stratifiziert nach vorangegangener antihyperglykämischer Therapie und eGFR zu Baseline berechnet. Der Wald-Test wurde verwendet, um auf Unterschiede zwischen Behandlungsarmen zu testen, wobei Bindungen mit der Methode nach Efron behandelt wurden [39].

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[5] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[7] 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.

Nicht zutreffend.

[5] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[6] *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.*
[7] *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.

Für die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hätten Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse („hoch“ vs. „niedrig“) angewendet werden können. Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich jedoch, dass mit der VERTIS SITA 2-Studie nur eine RCT vorlag, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wurde.

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.

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Patientengruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Patientengruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt [11]. Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 4-3).

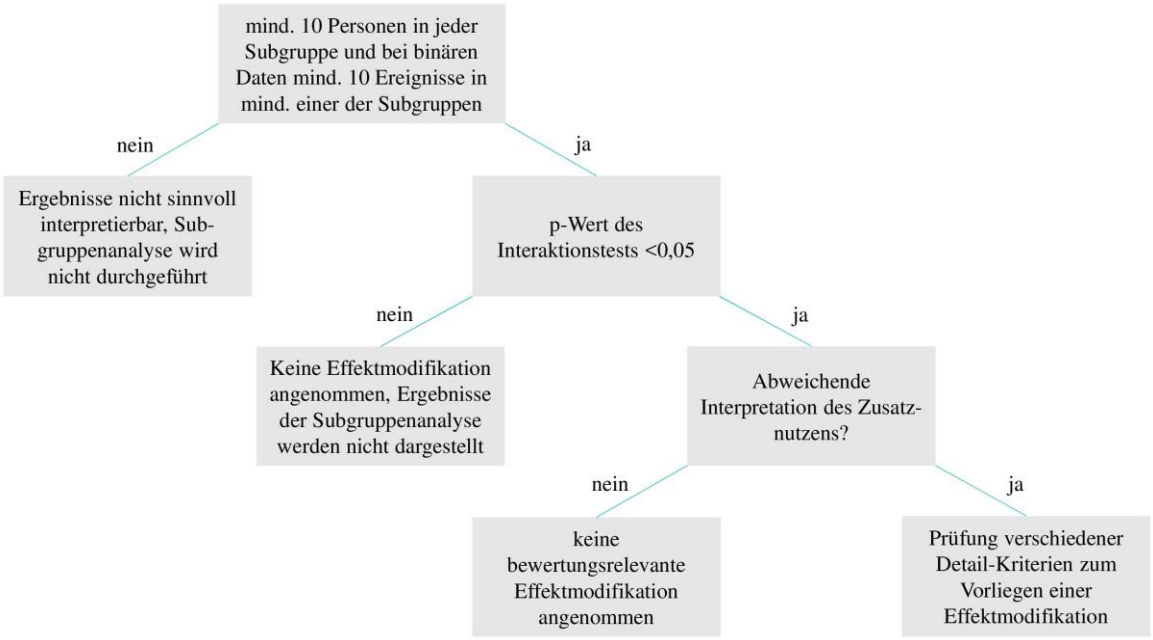


Abbildung 4-3: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [eigene Darstellung].

Erster Schritt der Überprüfung ist der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mit Hilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Im vorliegenden Fall wird hierfür die Cochran‘s-Q-Statistik verwendet. Vor Durchführung des Interaktionstests wird jedoch geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, damit das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretierbar ist. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 wird der Interaktionstests daher nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [11]:

Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0

	Ertugliflozin		**Placebo**	
	Anzahl Patienten	Anzahl Events	Anzahl Patienten	Anzahl Events
Kategorie 1	n_1	e_1	n_2	e_2
Kategorie 2	n_3	e_3	n_4	e_4
Abkürzungen: e: Anzahl von Ereignissen; n: Anzahl von Patienten				

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ und $n_3 + n_4 \geq 10$.

- Zusätzlich gilt bei binären Subgruppen, dass in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein müssen: $e_1 + e_2 \geq 10$ oder $e_3 + e_4 \geq 10$.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte (siehe folgender Abschnitt) und getrennt nach Endpunkten tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen, bei denen der p-Wert des Interaktionstests $\geq 0,05$ ist, wird von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen ausgegangen. In diesem Fall ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudienpopulation relevant, auf eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Dossier wird verzichtet. Zur formalen Vollständigkeit und um eine vollständige Nutzenbewertung bei abweichender Entscheidung des G-BA zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Heterogenitätstest dem Dossier dennoch als Quelle beigelegt [40].

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstests wird zunächst als statistischer Beleg für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse dieser Subgruppen im Dossier. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. So ist zum Beispiel bei den für dieses Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten 48 Testungen rein statistisch mit ca. zwei falsch-positiven Belegen ($\alpha = 0,05$) für eine Effektmodifikation zu rechnen. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der Gesamtstudienpopulation ergibt. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, wird auch nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch-positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an den Entwurf der European Medicines Agency (EMA)-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen [41, 42].

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Entsprechend den Vorgaben des Nutzendossiers (siehe oben) werden für die vorliegende Nutzenbewertung für alle Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt nach:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre),
- Geschlecht (weiblich, männlich) und
- geografischer Region (WHO-Stratum A, anderes WHO-Stratum)[8] [8].

In Bezug auf das Krankheitsstadium werden in diesem Modul nur Patienten mit T2DM bewertet, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in der festen Kombination bestehend aus Ertugliflozin/Sitagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Es gab keine weiteren, präspezifizierten Subgruppenanalysen für die Endpunkte dieser Nutzenbewertung.

[8] Einteilung der WHO-Mitgliedsländer in Länder mit vergleichbarer Gesundheitsversorgung ausgehend von der Kinder- und Erwachsenensterblichkeit. Das Stratum A umfasst Länder mit niedriger Kinder- und niedriger Erwachsenensterblichkeit und beinhaltet u. a. auch Deutschland.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[9]. 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“ [10], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“ [11] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“ [12], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[13].

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[14].

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.*

[9] *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.*
[10] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[11] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[12] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[13] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[14] *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.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da keine geeigneten Studien – weder für einen direkten noch einen indirekten Vergleich – der Fixdosiskombination bestehend aus Ertugliflozin + Sitagliptin gegenüber den zVT identifiziert wurden, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
MK-8835 P001	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg/Tag über 52 Wochen - Ertugliflozin 52 mg/Tag über 26 Wochen - Placebo/einmal täglich über 52 Wochen
MK-8835 P004 (VERTIS CV)	Nein	Ja	Laufend	6,1 Jahre	- Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg/ einmal täglich - Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich + Ertugliflozin 10 mg/ einmal täglich - Placebo zu Ertugliflozin 5 mg/ einmal täglich + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg/ einmal täglich
MK-8835 P005	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg + Sitagliptin 100 mg - Ertugliflozin 5 mg + Ertugliflozin 10 mg + Sitagliptin 100 mg - Ertugliflozin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					5 mg + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg + Placebo zu Sitagliptin 100 mg - Ertugliflozin 5 mg + Ertugliflozin 10 mg + Placebo zu Sitagliptin 100 mg - Placebo zu Ertugliflozin 5 mg + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg + Sitagliptin 100 mg Alle Patienten erhielten Metformin ≥ 1.500 mg/Tag.
MK-8835 P006 (VERTIS SITA 2)	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg/einmal täglich - Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich + Ertugliflozin 10 mg/einmal täglich - Placebo zu Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich +

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Placebo zu Ertugliflozin 10 mg/einmal täglich. Alle Patienten erhielten Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag.
MK-8835 P016	Ja	Nein. (Pfizer)	Abgeschlossen	12 Wochen	6 Behandlungsgruppen - Ertugliflozin 1 mg/täglich - Ertugliflozin 5 mg/täglich - Ertugliflozin 10 mg/täglich - Ertugliflozin 25 mg/täglich - Sitagliptin 100 mg/täglich - Placebo/täglich Die Patienten setzten ihre stabilen Metformin-Dosen während der Studiendauer fort (Maximaldosis bis zu 2.500 mg/Tag oder 3.000 mg/Tag entsprechend lokaler Zulassung).
MK-8835 P017	Ja	Ja	Abgeschlossen	26 Wochen	3 Behandlungs-gruppen: - Ertugliflozin 5 mg/täglich + Sitagliptin 100 mg/täglich - Ertugliflozin 15 mg/täglich + Sitagliptin 100 mg/täglich - Placebo/täglich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ERADICATE-HF	Nein	Ja	Laufend	12 Wochen	- Ertugliflozin 15 mg/täglich - Placebo/täglich

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Studienstatus in Tabelle 4-8 ist mit Stand per 15.02.2018 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MK-8835 P001	Vergleichsintervention
MK-8835 P004	Studie noch nicht abgeschlossen
MK-8835 P005	DPP4-Vorbehandlung als Ausschlusskriterium
MK-8835 P006	Vergleichsintervention
MK-8835 P016	Prüfintervention
MK-8835 P017	DPP4-Vorbehandlung als Ausschlusskriterium
ERADICATE-HF	Studiendauer

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 02.03.2018 in der MEDLINE-, EMBASE- und der Cochrane-Datenbank auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Suche nach RCT mit Ertugliflozin und Sitagliptin ergab insgesamt 58 Treffer. Nach automatisiertem und manuellem Ausschluss der Duplikate (n = 13) wurden die verbleibenden 45 Publikationen gemäß den prädefinierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) für die drei Patientengruppen A1, A2 und A3 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden insgesamt 42 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden drei Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden drei Publikationen erfüllte keine Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 4-4).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 angegeben. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

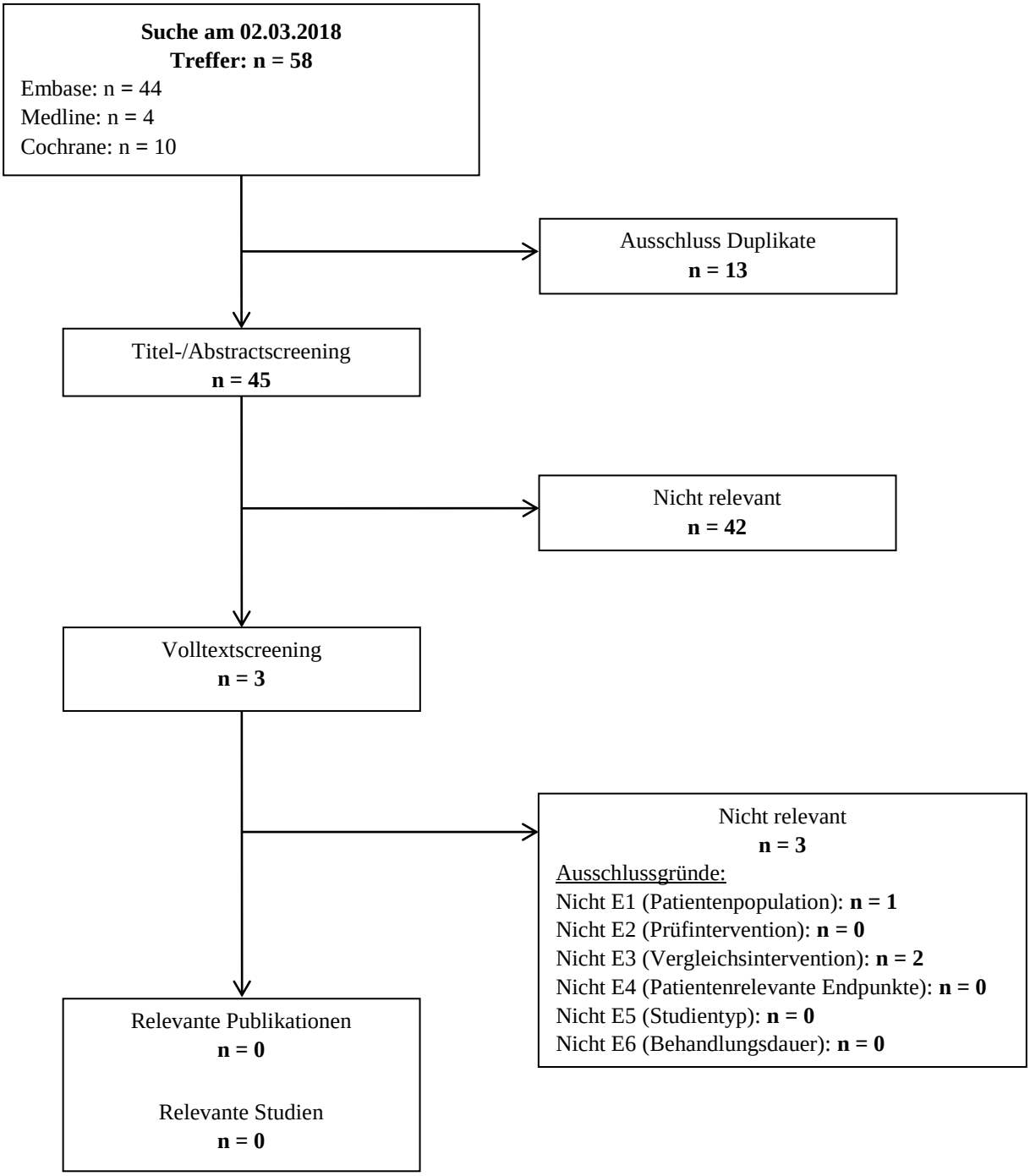


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-8) 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 02.03.2018 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den prädefinierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf deren Relevanz bewertet.

Für die Patientengruppen A1, A2 und A3 wurden keine relevanten Studien identifiziert (Tabelle 4-10).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-10: 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)**
Es wurde keine Studie identifiziert.				
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 4-10 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 4-10 ist der 02.03.2018.

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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Abkürzungen: RCT: Randomized Controlled Trial

Es liegen keine Daten für den direkten Vergleich der Fixdosiskombination bestehend aus Ertugliflozin und Sitagliptin gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben, wird für die vorliegende Nutzenbewertung auch nach Studien für weitere Untersuchungen gesucht. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1

dargestellt. Die klinische Wirksamkeit von Ertugliflozin wurde im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens mittels einer placebokontrollierten Phase-III-Studie (MK-8835 P006; VERTIS SITA 2) belegt. Diese, für die Patientengruppe A1 relevante, Zulassungsstudie aus der Studienliste des pharmazeutischen Unternehmers wird unter dem Gliederungspunkt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen umfassend hinsichtlich der Methodik, der Charakteristika der Studienpopulation, der Endpunkte sowie der Ergebnisse beschrieben.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>**	**Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	**ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika** **z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.**
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmen

Tabelle 4-20: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MK-8835 P001	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg/Tag über 52 Wochen - Ertugliflozin 52 mg/Tag über 26 Wochen - Placebo/einmal täglich über 52 Wochen
MK-8835 P004 (VERTIS CV)	Nein	Ja	Laufend	6,1 Jahre	- Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg/ einmal täglich - Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich + Ertugliflozin 10 mg/ einmal täglich - Placebo zu Ertugliflozin 5 mg/ einmal täglich + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg/ einmal täglich
MK-8835 P005	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg + Sitagliptin 100 mg - Ertugliflozin 5 mg + Ertugliflozin 10 mg + Sitagliptin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					100 mg - Ertugliflozin 5 mg + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg + Placebo zu Sitagliptin 100 mg - Ertugliflozin 5 mg + Ertugliflozin 10 mg + Placebo zu Sitagliptin 100 mg - Placebo zu Ertugliflozin 5 mg + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg + Sitagliptin 100 mg Alle Patienten erhielten Metformin ≥ 1.500 mg/Tag.
MK-8835 P006 (VERTIS SITA 2)	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg/einmal täglich - Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich + Ertugliflozin 10 mg/einmal täglich - Placebo zu

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg/einmal täglich. Alle Patienten erhielten Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag.
MK-8835 P016	Ja	Nein. (Pfizer)	Abgeschlossen	12 Wochen	6 Behandlungsgruppen - Ertugliflozin 1 mg/täglich - Ertugliflozin 5 mg/täglich - Ertugliflozin 10 mg/täglich - Ertugliflozin 25 mg/täglich - Sitagliptin 100 mg/täglich - Placebo/täglich Die Patienten setzten ihre stabilen Metformin-Dosen während der Studiendauer fort (Maximaldosis bis zu 2.500 mg/Tag oder 3.000 mg/Tag entsprechend lokaler Zulassung).
MK-8835 P017	Ja	Ja	Abgeschlossen	26 Wochen	3 Behandlungs-gruppen: - Ertugliflozin 5 mg/täglich + Sitagliptin 100 mg/täglich - Ertugliflozin 15 mg/täglich + Sitagliptin 100 mg/täglich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					- Placebo/täglich
ERADICATE-HF	Nein	Ja	Laufend	12 Wochen	- Ertugliflozin 15 mg/täglich - Placebo/täglich

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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 Studienstatus in Tabelle 4-20 ist mit Stand per 15.02.2018 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-20 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MK-8835 P001	Vergleichsintervention
MK-8835 P004	Studie noch nicht abgeschlossen
MK-8835 P005	DPP4-Vorbehandlung als Ausschlusskriterium
MK-8835 P016	Prüfintervention
MK-8835 P017	DPP4-Vorbehandlung als Ausschlusskriterium
ERADICATE-HF	Studiendauer

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliographischen 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.

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach RCT mit Ertugliflozin und Sitagliptin ergab insgesamt 58 Treffer. Nach automatisiertem und manuellem Ausschluss der Duplikate (n = 13) wurden die verbleibenden 45 Publikationen gemäß der definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) für Patientengruppe A1 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstract wurden 40 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden fünf Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von diesen fünf Publikationen erfüllte eine Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 4-5).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A2 angegeben. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C2 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

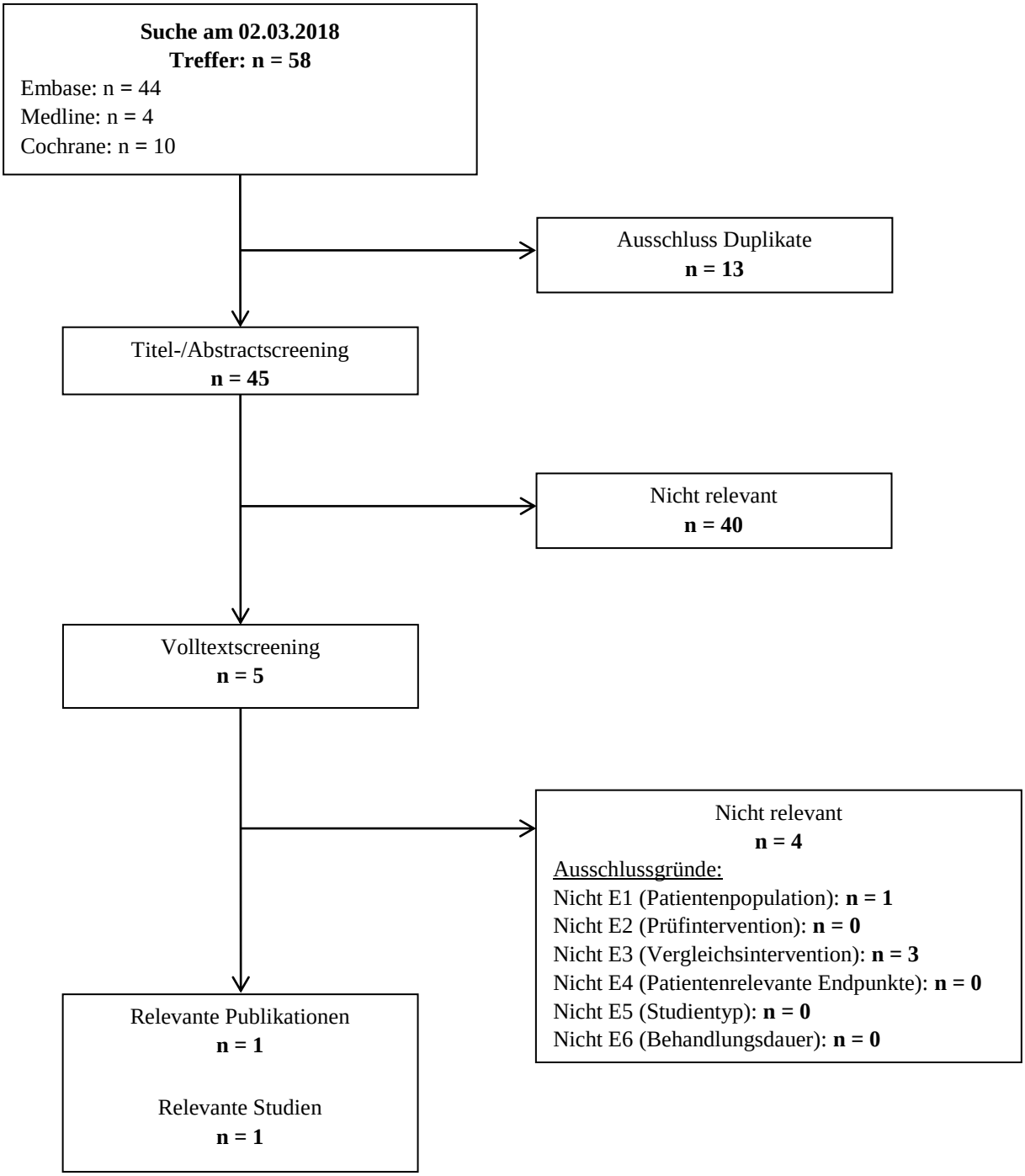


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien (RCT) für indirekte Vergleiche für Patientengruppe A1 mit dem zu bewertendem Arzneimittel

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche mit der zVT über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin

Die Informationsbeschaffung für das zu bewertende Arzneimittel identifizierte ausschließlich die VERTIS SITA 2-Studie, die ausschließlich Patienten der Patientengruppe A1 umfasst. Daher wurde die Recherche nach Studien für indirekte Vergleiche mit der zVT über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin auf diese Patientengruppe eingeschränkt.

Die Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche ergab insgesamt 3.809 Treffer. Nach automatisiertem und manuellem Ausschluss der Duplikate (n = 1.063) wurden die verbleibenden 2.746 Publikationen gemäß der prädefinierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) für Patientengruppe A1 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich deren Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 2.675 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 70 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von diesen 70 Publikationen erfüllte keine Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 4-6).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A2 angegeben. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C2 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

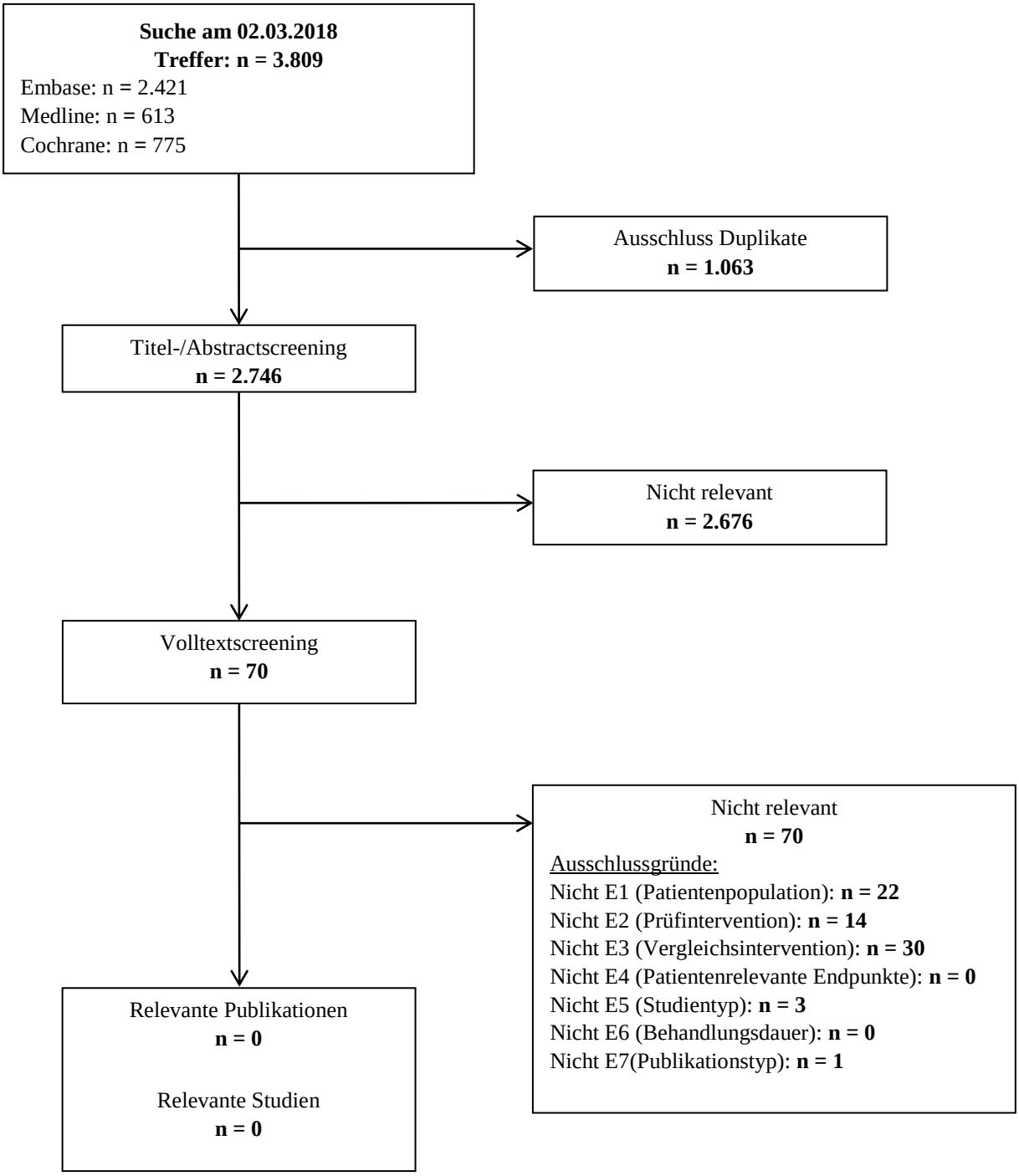


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien (RCT) für indirekte Vergleiche für Patientengruppe A1 mit der zVT über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen

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)
Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Ertugliflozin + Sitagliptin				
VERTIS SITA 2 (NCT 02036515)	ClinicalTrials.gov [43] EU-CTR [44] ICTRP [45]	ja	ja	abgeschlossen
Studien zur zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin ± Metformin ± Sitagliptin oder Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid				
Es wurde keine Studie identifiziert.				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Die Suche nach RCT mit Ertugliflozin und Sitagliptin erfolgte am 02.03.2018 und ergab insgesamt 52 Treffer. Die Registereinträge wurden gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (siehe Tabelle 4-3) für Patientengruppe A1 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Drei Registereinträge zur VERTIS SITA 2-Studie (Teilpopulation A1) erfüllten die Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-22).

Die Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin erfolgte auch am 02.03.2018 und ergab insgesamt 1.290 Treffer. Die Registereinträge wurden gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (siehe

Tabelle 4-3) für Patientengruppe A1 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Es wurde keine Studie identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllte (siehe Tabelle 4-22).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B2 angegeben. Die gesichteten und ausgeschlossenen Registereinträge sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D2 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
VERTIS SITA 2 (NCT 02036515)	ja	ja	nein	ja [36]	ja [43-45]	ja [46]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapien Humaninsulin ± Metformin ± Sitagliptin oder Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid						
Es wurde keine geeignete Studie identifiziert						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es konnte keine relevante Studie mit dem Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin gegenüber den zVT Humaninsulin ± Metformin ± Sitagliptin oder Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid für indirekte Vergleiche für Patientengruppe A1 identifiziert werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

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*

In den Abschnitten zur Informationsbeschaffung nach geeigneten Studien für den direkten bzw. indirekten Vergleich wurde die in diesem Abschnitt präsentierte Studie VERTIS SITA 2 identifiziert. Daher entfällt eine separate Informationsbeschaffung in diesem Dossierabschnitt.

Da ein indirekter Vergleich aufgrund der Studiensituation nicht durchführbar ist, hat sich MSD entschieden, die Ergebnisse der Studie VERTIS SITA 2 (MK-8835 P006) im folgenden Abschnitt zur Verdeutlichung des medizinischen Nutzens der Fixdosiskombination bestehend aus Ertugliflozin und Sitagliptin für Patienten, die durch die Behandlung mit Metformin und Sitagliptin nicht ausreichend kontrolliert werden können (A1), darzustellen. Für Patienten, die durch die Behandlung mit Sulfonylharnstoff und Sitagliptin nicht ausreichend kontrolliert werden können (A2), sowie Patienten, die durch die Behandlung mit Metformin, Sulfonylharnstoff und Sitagliptin nicht ausreichend kontrolliert werden können (A3), können auf Basis der nachfolgend dargestellten Ergebnisse keine Aussagen getroffen werden, da diese Patienten in die Studie VERTIS SITA 2 nicht eingeschlossen waren.

Für die Patientengruppe A2 kann gemäß Studienprotokoll die Studie MK-8835 P001 herangezogen werden. Allerdings wurde kein Patient der Patientengruppe A2 in die Studie randomisiert, so dass keine Ergebnisse zu Patientengruppe A2 berichtet werden können [47]

Für die Patientengruppe A3 liegen keine geeigneten Studien vor.

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 Studienpopulation

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

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
VERTIS SITA 2	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	Männliche und weibliche erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle der Betazellfunktion bei der Behandlung mit Metformin und Sitagliptin sowie mit stabiler Behandlung unter Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag	Ertugliflozin 5 mg[a] (n = 156) Ertugliflozin 15 mg[a] (n = 154) Placebo (n = 153)[a]	Placebo-Run-in: 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen Phase A (Hauptphase): 26 Wochen [Visiten 4 bis 8] Phase B (Erweiterungsphase): 26 Wochen [Visiten 8 bis 10] Nachbehandlung: telefonischer Kontakt 14 Tage nach der Gabe der letzten Dosis der verblindeten Studienmedikation	Die Studie wurde in 104 Studienzentren in 12 Ländern durchgeführt: Argentinien (5), Bulgarien (5), Kolumbien (4), Tschechische Republik (10), Finnland (5), Ungarn (4), Israel (9), Malaysia (6), Rumänien (9), Slowakei (7), Republik Korea (12), sowie Vereinigte Staaten von Amerika (28). Zeitraum: 4/2014 bis 06/2016	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 52 Wochen Weitere patienten-relevante Endpunkte: Gesamtmortalität, adjudizierte kardio-vaskuläre Ereignisse, Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks, Krankheitssymptomatik, unerwünschte Ereignisse (insbesondere Hypoglykämie, Pankreatitis, Hypovolämie, Harnwegsinfektionen, mykotische Genitalinfektionen)

a: Ertugliflozin und Placebo wurden als Add-on Therapie zusätzlich zu Metformin und Sitagpliptin verabreicht
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimension; HbA1c: Hämoglobin A1c; n: Anzahl der Patienten; RCT: Randomized Controlled Trial; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; VAS: Visuelle Analogskala.

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	**Ertugliflozin 5 mg (N = 156)**	**Ertugliflozin 15 mg (N = 153)**	**Placebo (N = 153)**	**ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.**
VERTIS SITA 2	Ertugliflozin 5 mg, 1 Tablette täglich + 1 Placebo-Tablette täglich entsprechend Ertugliflozin 10 mg für bis zu 52 Wochen	Ertugliflozin 5 mg, 1 Tablette täglich + Ertugliflozin 10 mg, 1 Tablette täglich für bis zu 52 Wochen	1 Placebo-Tablette täglich entsprechend Ertugliflozin 5 mg + 1 Placebo-Tablette täglich entsprechend Ertugliflozin 10 mg für bis zu 52 Wochen	Basismedikation: Sitagliptin 100 mg/Tag und Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Rescue-Behandlung: Open-Label Glimepirid (oder Insulin glargin, falls Glimepirid ungeeignet war)

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	**VERTIS SITA2[a]**		
	Ertugliflozin 5 mg N[b]=156	**Ertugliflozin 15 mg** N[b]=153	**Placebo** N[b]=153
Alter (Jahre)			
Patienten mit Werten	156	153	153
Mittelwert (SD)	59,2 (9,3)	59,7 (8,6)	58,3 (9,2)
Median [Min; Max]	59,0 [34,0; 81,0]	60,0 [35,0; 84,0]	60,0 [36,0; 80,0]
Alter			
<65	107 (68,6)	111 (72,5)	106 (69,3)
≥65	49 (31,4)	42 (27,5)	47 (30,7)
Geschlecht			
Männlich	81 (51,9)	82 (53,6)	100 (65,4)
Weiblich	75 (48,1)	71 (46,4)	53 (34,6)
Hautfarbe			
Weiß	114 (73,1)	115 (75,2)	108 (70,6)
Nicht-Weiß	42 (26,9)	38 (24,8)	45 (29,4)
Region[c]			
WHO Stratum A	68 (43,6)	73 (47,7)	62 (40,5)
Rest	88 (56,4)	80 (52,3)	91 (59,5)
Baseline A1C (%)			
Patienten mit Werten	155	152	152
Mittelwert (SD)	8,1 (0,9)	8,0 (0,8)	8,0 (0,9)
Median [Min; Max]	7,9 [5,7; 10,7]	7,8 [5,8; 10,6]	7,9 [6,3; 11,1]

Charakteristikum	VERTIS SITA2[a]		
	Ertugliflozin 5 mg N[b]=156	**Ertugliflozin 15 mg** N[b]=153	**Placebo** N[b]=153
Nüchtern-Plasma-Glukose (mg/dL) zu Baseline			
Patienten mit Werten	156	152	152
Mittelwert (SD)	167,7 (37,7)	171,7 (39,1)	169,6 (37,8)
Median [Min; Max]	162,0 [90,0; 300,0]	170,5 [82,0; 287,0]	163,5 [89,0; 337,0]
Geschätzte GFR (mL/min/1.73m[2]) zu Baseline			
Patienten mit Werten	156	153	153
Mittelwert (SD)	87,0 (17,5)	86,9 (15,6)	89,9 (17,5)
Median [Min; Max]	84,0 [51,0; 144,0]	86,0 [54,0; 137,0]	88,0 [54,0; 145,0]
eGFR			
30 bis <60	3 (1,9)	4 (2,6)	1 (0,7)
60 bis <90	93 (59,6)	85 (55,6)	79 (51,6)
≥90	60 (38,5)	64 (41,8)	73 (47,7)
Vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Biguanide)			
Ja	156 (100,0)	153 (100,0)	153 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorangegangene antihyperglykämische Therapie (DPP-4)			
Ja	107 (68,6)	100 (65,4)	102 (66,7)
Nein	49 (31,4)	53 (34,6)	51 (33,3)
Vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Sulfonamide)			
Ja	52 (33,3)	54 (35,3)	52 (34,0)
Nein	104 (66,7)	99 (64,7)	101 (66,0)
Gewicht			
Patienten mit Werten	156	153	153
Mittelwert (SD)	87,6 (18,6)	86,6 (19,5)	86,4 (20,8)
Median [Min; Max]	88,1 [45,7; 130,0]	84,3 [52,4; 160,3]	85,0 [37,8; 167,8]
BMI			
Patienten mit Werten	156	153	153
Mittelwert (SD)	31,2 (5,5)	30,9 (6,1)	30,3 (6,4)
Median [Min; Max]	30,8 [18,8; 48,2]	30,3 [19,4; 53,7]	29,7 [17,5; 67,1]
Stratifizierungsfaktor: Sulfonylharnstoff (SU) zum Zeitpunkt der ersten Visite (Screening)			
Nein	94 (60,3)	94 (61,4)	91 (59,5)
Ja	62 (39,7)	59 (38,6)	62 (40,5)
Dauer des Bestehens des Typ 2 Diabetes mellitus (Jahre)			
Patienten mit Werten	156	153	153
Mittelwert (SD)	9,9 (6,1)	9,2 (5,3)	9,4 (5,6)
Median [Min; Max]	8,8 [0,2; 29,4]	9,3 [0,2; 34,3]	8,2 [0,3; 28,8]

a: Database Lock Date: 13JULI2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT)
c: WHO Stratum A beinhaltet die Tschechische Republik, Finnland, Israel und die Vereinigten Staaten.

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 Tabelle 4-34 fasst die demografischen Charakteristika der Studie VERTIS SITA 2 zu Studienbeginn (Baseline) zusammen. Sowohl die demografischen als auch die anthropometrischen Eigenschaften der Studienteilnehmer waren grundsätzlich zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen ähnlich, jedoch war der Anteil an männlichen Patienten in der Placebo-Gruppe (65,4 %) höher als in den beiden Ertugliflozin-Gruppen (5 mg: 51,9 %; 15 mg: 53,6 %).

Der primäre Endpunkt der Studie VERTIS SITA 2 war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population. Diese umfasst alle Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhielten und bei denen zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt eine Messung des HbA1c-Wertes vorlag.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline zu Woche 52		
Behandlung	N[b]	Mittelwert (SD)	N[b]	Mittelwert (SD)	N[c]	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert [95% KI][d]
Placebo	152	8,03 (0,931)	73	7,34 (0,661)	153	-0,29 (0,853)	0,02 (-0,15;0,19)
Ertugliflozin 5 mg	155	8,05 (0,863)	120	7,09 (0,736)	156	-0,84 (0,917)	-0,75 (-0,90;-0,59)
Ertugliflozin 15 mg	152	8,00 (0,834)	115	7,00 (0,687)	153	-0,98 (0,796)	-0,81 (-0,97;-0,66)
Paarweise Vergleiche					Differenz der LS Mittelwerte [95 % KI][d]		p-Wert
Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo					-0,76 (-0,98;-0,54)		<0,001
Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo					-0,83 (-1,05;-0,61)		<0,001
Bedingte gepoolte SD der Veränderung zu Baseline							0,859

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Für Baseline und Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

c: Für die Veränderung von Baseline zu Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten in der FAS Population (randomisierte Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und zu mindestens einem Zeitpunkt während oder nach Baseline eine Bewertung hatten), excluding rescue approach. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Veränderung von Baseline zu Woche 52 schließt nur Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten ein.

d: Basierend auf cLDAModell mit festen Effekten für die Behandlung, Zeit, vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Metformin + DPP-4i / Metformin + SU), eGFR (metrisch) und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung. Die Zeit wurde hierbei als kategoriale Variable mitaufgenommen.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

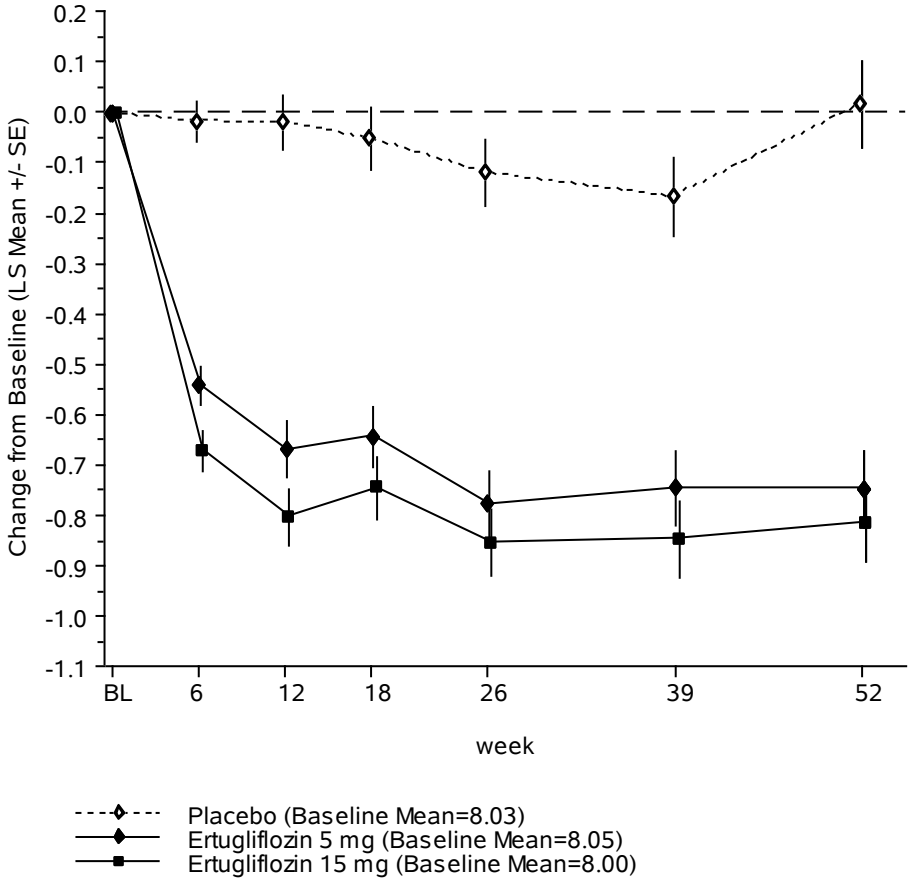


Abbildung 4-7 Veränderung des HbA1c-Wertes über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

Hauptanalyse

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des HbA1c-Wertes im Ertugliflozin 5 mg-Arm -0,75 (95 %-KI: [-0,90; -0,59]) und im Placebo-Arm 0,02 (95 %-KI: [-0,15; 0,19]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -0,76 (95 %-KI: [-0,98; -0,54]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (Tabelle 4-35).

Der Verlauf des HbA1c-Wertes (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-7 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 5 mg-Arms sich sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des HbA1c-Wertes im Ertugliflozin 15 mg-Arm -0,81 (95 %-KI: [-0,97; -0,66]) und im Placebo-Arm 0,02 (95 %-KI:

[-0,15; 0,19]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -0,83 (95 %-KI: [-1,05; -0,61]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (Tabelle 4-35).

Der Verlauf des HbA1c-Wertes (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-7 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 15 mg-Arms sich sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Nebenanalyse

Die Robustheit der Analyse des Endpunkts Veränderung des HbA1c-Wertes wurde mit Hilfe der Nebenanalyse in Tabelle 4-36 untersucht. Für die Nebenanalyse wurde die FAS-Population mit dem Including Rescue Approach verwendet. Diese schließt im Gegensatz zur Hauptanalyse auch die Patienten ein, welche eine Rescue Medikation erhielten.

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des HbA1c-Wertes im Ertugliflozin 5 mg-Arm -0,83 (95 %-KI: [-0,96; -0,69]) und im Placebo-Arm -0,43 (95 %-KI: [-0,57; -0,29]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -0,40 (95 %-KI: [-0,58; -0,22]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (Tabelle 4-36).

Der Effekt von Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo ist somit in der Nebenanalyse leicht schwächer ausgeprägt im Vergleich zur Hauptanalyse.

Der Verlauf des HbA1c-Wertes (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-8 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 5 mg-Arms sich sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des HbA1c-Wertes im Ertugliflozin 15 mg-Arm -0,93 (95 %-KI: [-1,07; -0,80]) und im Placebo-Arm -0,43 (95 %-KI: [-0,57; -0,29]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -0,51 (95 %-KI: [-0,69; -0,33]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (Tabelle 4-36).

Der Effekt von Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo ist somit in der Nebenanalyse leicht schwächer ausgeprägt im Vergleich zur Hauptanalyse.

Der Verlauf des HbA1c-Wertes (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-8 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 15 mg-Arms sich

sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline zu Woche 52		
Behandlung	N[b]	Mittelwert (SD)	N[b]	Mittelwert (SD)	N[c]	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert [95% KI][d]
Placebo	152	8,03 (0,931)	129	7,56 (0,819)	153	-0,43 (0,924)	-0,43 (-0,57;-0,29)
Ertugliflozin 5 mg	155	8,05 (0,863)	139	7,19 (0,799)	156	-0,85 (0,954)	-0,83 (-0,96;-0,69)
Ertugliflozin 15 mg	152	8,00 (0,834)	134	7,09 (0,757)	153	-0,95 (0,877)	-0,93 (-1,07;-0,80)
Paarweise Vergleiche					Differenz der LS Mittelwerte [95 % KI][d]		p-Wert
Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo					-0,40 (-0,58;-0,22)		<0,001
Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo					-0,51 (-0,69;-0,33)		<0,001
Bedingte gepoolte SD der Veränderung zu Baseline							0,747

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Für Baseline und Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

c: Für die Veränderung von Baseline zu Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten in der FAS Population (randomisierte Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und zu mindestens einem Zeitpunkt während oder nach Baseline eine Bewertung hatten), including rescue approach. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Veränderung von Baseline zu Woche 52 schließt nur Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten ein.

d: Basierend auf cLDAModell mit festen Effekten für die Behandlung, Zeit, vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Metformin + DPP-4i / Metformin + SU), eGFR (metrisch) und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung. Die Zeit wurde hierbei als kategoriale Variable mitaufgenommen.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

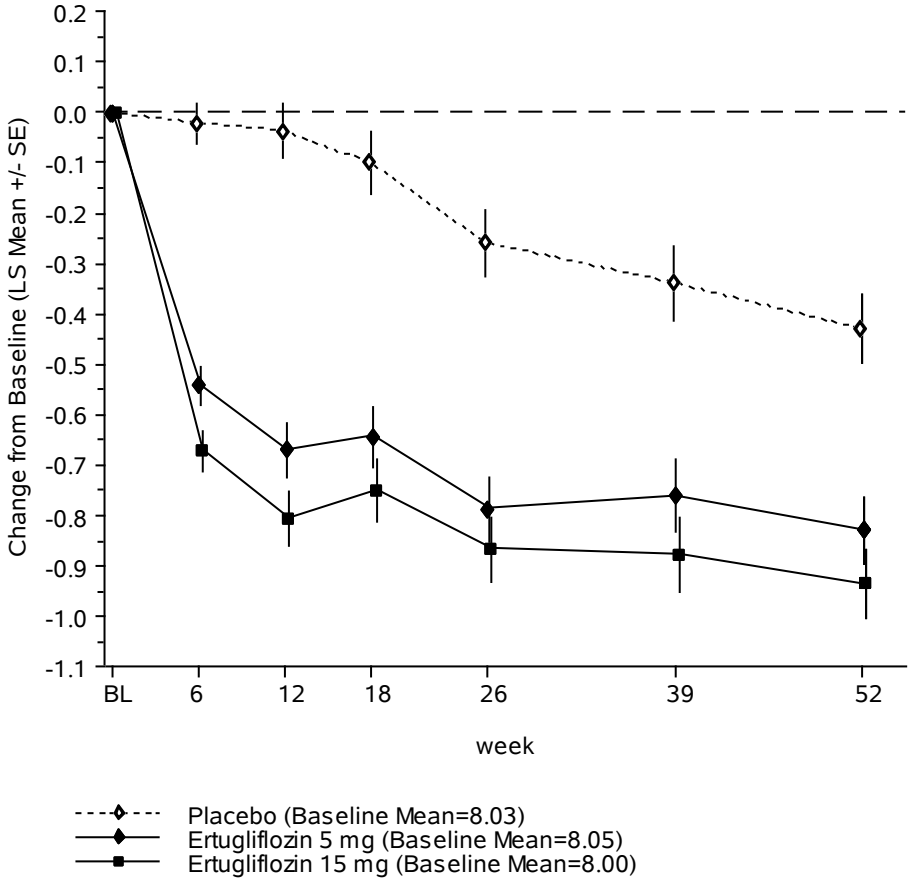


Abbildung 4-8 Veränderung des HbA1c-Wertes über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.2.2 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 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VERTIS SITA 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die VERTIS SITA 2-Studie basiert auf den Ergebnissen der in Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft, da Verblindung und ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Morbidität**				**Unerwünschte Ereignisse**			**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
	Gesamtmortalität	**Veränderung des Körpergewichts**	**Veränderung des systolischen Blutdrucks**	**Krankheits-symptomatik (EQ-5D VAS)**	**Hypoglykämien**	**Weitere Endpunkte**	**Unerwünschte Ereignisse[a]**	
VERTIS SITA 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
VERTIS SITA 2	Zur Berechnung der Gesamtmortalität wurde die Anzahl an Todesfällen (Ereignisse) herangezogen, die zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis zu 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, auftraten. Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ASaT-Population mit dem Including Rescue Approach.
Abkürzungen: ASaT: All Subjects as Treated.	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS SITA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie VERTIS SITA 2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die beiden Aspekte Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

	Ertugliflozin 5 mg		Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Intervention vs. Placebo	
VERTIS SITA2[a]	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Gesamtmortalität	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-

a: Database Lock Date: 13JULI2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT), including rescue approach
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Sowohl im Ertugliflozin 5 mg-Arm als auch im Placebo-Arm traten keine Todesfälle im Analysezeitraum auf (Tabelle 4-41).

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Sowohl im Ertugliflozin 15 mg-Arm als auch im Placebo-Arm traten keine Todesfälle im Analysezeitraum auf (Tabelle 4-41).

4.3.2.3.3.2 Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VERTIS SITA 2	Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert (Baseline) im Vergleich zu Woche 52 in Kilogramm. Das Körpergewicht wurde zu Baseline, Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 erhoben. Für die Hauptanalyse erfolgte die Auswertung auf Grundlage der FAS-Population mit dem Excluding Rescue Approach. Für die Nebenanalyse erfolgte die Auswertung auf Grundlage der FAS-Population mit dem Including Rescue Approach.
Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set.	

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS SITA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der VERTIS SITA 2-Studie wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die beiden Aspekte Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population. Diese umfasst alle Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhielten und bei denen zu mindestens einem Erhebungszeitraum eine Messung des Körpergewichts vorlag.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline zu Woche 52		
Behandlung	N[b]	Mittelwert (SD)	N[b]	Mittelwert (SD)	N[c]	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert [95% KI][d]
Placebo	153	86,45 (20,823)	72	86,00 (18,857)	153	-1,01 (3,901)	-0,95 (-1,65;-0,26)
Ertugliflozin 5 mg	156	87,64 (18,623)	118	84,78 (17,584)	156	-3,59 (3,759)	-3,46 (-4,07;-2,85)
Ertugliflozin 15 mg	153	86,60 (19,478)	115	84,27 (17,728)	153	-3,07 (3,548)	-2,83 (-3,45;-2,21)
Paarweise Vergleiche					Differenz der LS Mittelwerte [95 % KI][d]		p-Wert
Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo					-2,51 (-3,43;-1,59)		<0,001
Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo					-1,88 (-2,81;-0,95)		<0,001
Bedingte gepoolte SD der Veränderung zu Baseline							3,607

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Für Baseline und Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

c: Für die Veränderung von Baseline zu Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten in der FAS Population (randomisierte Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und zu mindestens einem Zeitpunkt während oder nach Baseline eine Bewertung hatten), excluding rescue approach. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Veränderung von Baseline zu Woche 52 schließt nur Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten ein.

d: Basierend auf cLDAModell mit festen Effekten für die Behandlung, Zeit, vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Metformin + DPP-4i / Metformin + SU), eGFR (metrisch) und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung. Die Zeit wurde hierbei als kategoriale Variable mitaufgenommen.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

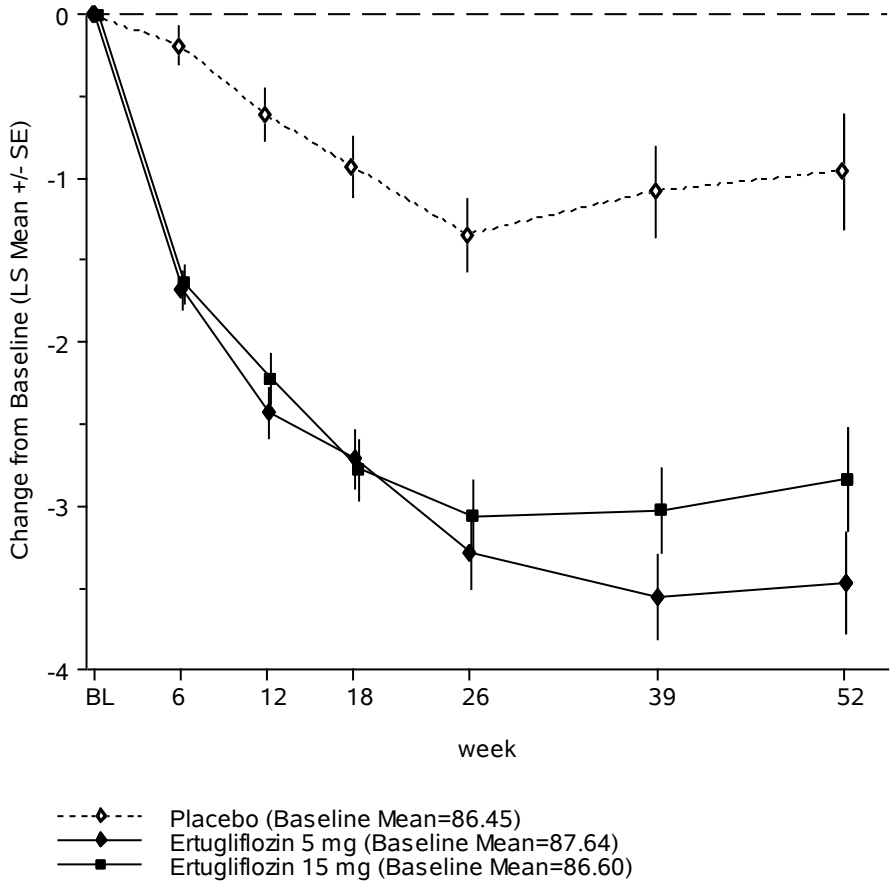


Abbildung 4-9: Veränderung des Körpergewichts über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

Hauptanalyse

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 52 betrug die Veränderung des Körpergewichts im Ertugliflozin 5 mg-Arm -3,46 (95 %-KI: [-4,07; -2,85]) und im Placebo-Arm -0,95 (95 %-KI: [-1,65; -0,26]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -2,51 (95 %-KI: [-3,43; -0,59]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (Tabelle 4-44).

Der Verlauf des Körpergewichts (LS Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-9 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 5 mg-Arms sich sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des Körpergewichts im Ertugliflozin 15 mg-Arm -2,83 (95 %-KI: [-3,45; -2,21]) und im Placebo-Arm -0,95

(95 %-KI: [-1,65; -0,26]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -1,88 (95 %-KI: [-2,81; -0,95]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p < 0,001) (Tabelle 4-44).

Der Verlauf des Körpergewichts (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-9 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 15 mg-Arms sich sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Nebenanalyse

Ergänzend wurde der Endpunkt Veränderung des Körpergewichts mit Hilfe der Nebenanalyse in Tabelle 4-45 untersucht. Für die Nebenanalyse wurde die FAS-Population mit dem Including Rescue Approach verwendet. Diese schließt im Gegensatz zur Hauptanalyse auch die Patienten mit ein, welche eine Rescue-Medikation erhielten.

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des Körpergewichts im Ertugliflozin 5 mg-Arm -3,30 (95 %-KI: [-3,91; 2,69]) und im Placebo-Arm -0,55 (95 %-KI: [-1,18; -0,07]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -2,74 (95 %-KI: [-3,62; -1,87]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p < 0,001) (Tabelle 4-45).

Der Effekt von Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo ist somit in der Nebenanalyse leicht stärker ausgeprägt im Vergleich zur Hauptanalyse.

Der Verlauf des Körpergewichts (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-10 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 5 mg-Arms sich sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des Körpergewichts im Ertugliflozin 15 mg-Arm -2,65 (95 %-KI: [-3,27; -2,03]) und im Placebo-Arm -0,55 (95 %-KI: [-1,88; -0,07]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -2,10 (95 %-KI: [-2,98; -0,22]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p < 0,001) (Tabelle 4-45).

Der Effekt von Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo ist somit in der Nebenanalyse leicht stärker ausgeprägt im Vergleich zur Hauptanalyse.

Der Verlauf des Körpergewichts (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-10 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 15 mg-Arms sich

sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline zu Woche 52		
Behandlung	N[b]	Mittelwert (SD)	N[b]	Mittelwert (SD)	N[c]	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert [95% KI][d]
Placebo	153	86,45 (20,823)	127	86,60 (21,210)	153	-0,44 (3,913)	-0,55 (-1,18;0,07)
Ertugliflozin 5 mg	156	87,64 (18,623)	137	85,11 (18,307)	156	-3,33 (3,664)	-3,30 (-3,91;-2,69)
Ertugliflozin 15 mg	153	86,60 (19,478)	134	85,01 (18,822)	153	-2,73 (3,508)	-2,65 (-3,27;-2,03)
Paarweise Vergleiche					Differenz der LS Mittelwerte [95 % KI][d]		p-Wert
Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo					-2,74 (-3,62;-1,87)		<0,001
Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo					-2,10 (-2,98;-1,22)		<0,001
Bedingte gepoolte SD der Veränderung zu Baseline							3,710

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Für Baseline und Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

c: Für die Veränderung von Baseline zu Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten in der FAS Population (randomisierte Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und zu mindestens einem Zeitpunkt während oder nach Baseline eine Bewertung hatten), including rescue approach. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Veränderung von Baseline zu Woche 52 schließt nur Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten ein.

d: Basierend auf cLDAModell mit festen Effekten für die Behandlung, Zeit, vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Metformin + DPP-4i / Metformin + SU), eGFR (metrisch) und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung. Die Zeit wurde hierbei als kategoriale Variable mitaufgenommen.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

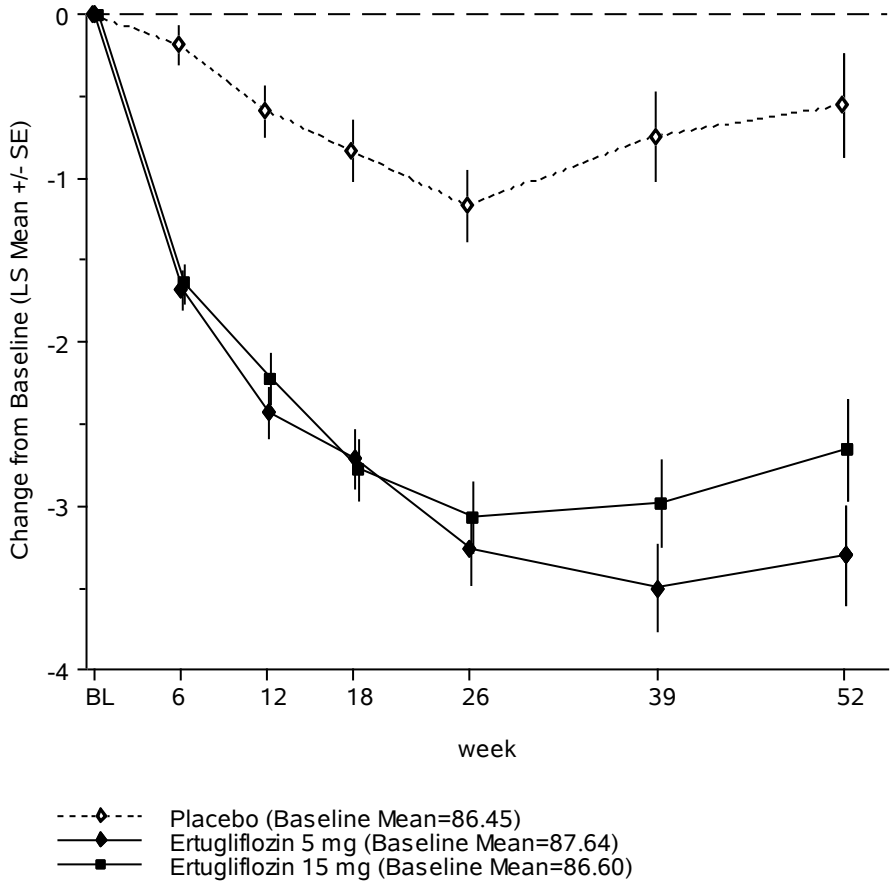


Abbildung 4-10: Veränderung des Körpergewichts über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.3 Veränderung des systolischen Blutdrucks – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des systolischen Blutdrucks – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VERTIS SITA 2	Veränderung des systolischen Blutdrucks vom Ausgangswert (Baseline) zu Woche 52 in mmHg. Der systolische Blutdruck wurde zu Baseline, Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 erhoben. Für die Messung des systolischen Blutdrucks wurde ein automatisches oszillometrisches Blutdruckmessgerät verwendet. Das Studienpersonal war dazu angehalten, den Blutdruck zu jedem Erhebungszeitpunkt mit demselben Gerät zu messen. Folgendes Vorgehen wurde für die Messung des Blutdrucks festgelegt: • Die Patienten haben mindestens 30 Minuten vor der Messung keine nikotinhaltigen

Produkte zu sich genommen.

- Die Patienten sitzen auf einem Stuhl, der Rücken soll gestützt sein, die Füße flach auf dem Boden und die Armen sollen frei sein.
- Die richtige Manschettengröße muss verwendet werden, um eine genaue Messung zu gewährleisten. Zu jedem Erhebungszeitpunkt sollte die gleiche Manschettengröße verwendet werden.
- Die Messungen sollten bei jedem Erhebungszeitpunkt am selben Arm durchgeführt werden.
- Die Messung beginnt erst nach 5-minütiger Ruhephase.
- Es werden je drei Messungen in Abständen von ungefähr 2 Minuten durchgeführt.

Für die Hauptanalyse erfolgte die Auswertung auf Grundlage der FAS-Population mit dem Excluding Rescue Approach. Für die Nebenanalyse erfolgte die Auswertung auf Grundlage der FAS-Population mit dem Including Rescue Approach.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule.

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks zu Baseline – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS SITA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie VERTIS SITA 2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Aspekte Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen

keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population. Diese umfasst alle Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhielten und bei denen zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt eine Messung des systolischen Blutdrucks vorlag.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks zu Baseline ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline zu Woche 52		
Behandlung	N[b]	Mittelwert (SD)	N[b]	Mittelwert (SD)	N[c]	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert [95% KI][d]
Placebo	153	130,19 (13,308)	72	131,55 (12,465)	153	1,01 (12,150)	0,83 (-1,41;3,06)
Ertugliflozin 5 mg	156	132,14 (12,451)	118	127,31 (12,165)	156	-4,87 (10,743)	-4,16 (-6,03;-2,29)
Ertugliflozin 15 mg	153	131,61 (13,158)	115	127,60 (13,697)	153	-4,97 (12,110)	-4,09 (-5,98;-2,20)
Paarweise Vergleiche					Differenz der LS Mittelwerte [95 % KI][d]		p-Wert
Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo					-4,99 (-7,82;-2,15)		<0,001
Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo					-4,92 (-7,76;-2,07)		<0,001
Bedingte gepoolte SD der Veränderung zu Baseline							10,309

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Für Baseline und Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

c: Für die Veränderung von Baseline zu Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten in der FAS Population (randomisierte Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und zu mindestens einem Zeitpunkt während oder nach Baseline eine Bewertung hatten), excluding rescue approach. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Veränderung von Baseline zu Woche 52 schließt nur Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten ein.

d: Basierend auf cLDAModell mit festen Effekten für die Behandlung, Zeit, vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Metformin + DPP-4i / Metformin + SU), eGFR (metrisch) und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung. Die Zeit wurde hierbei als kategoriale Variable mitaufgenommen.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

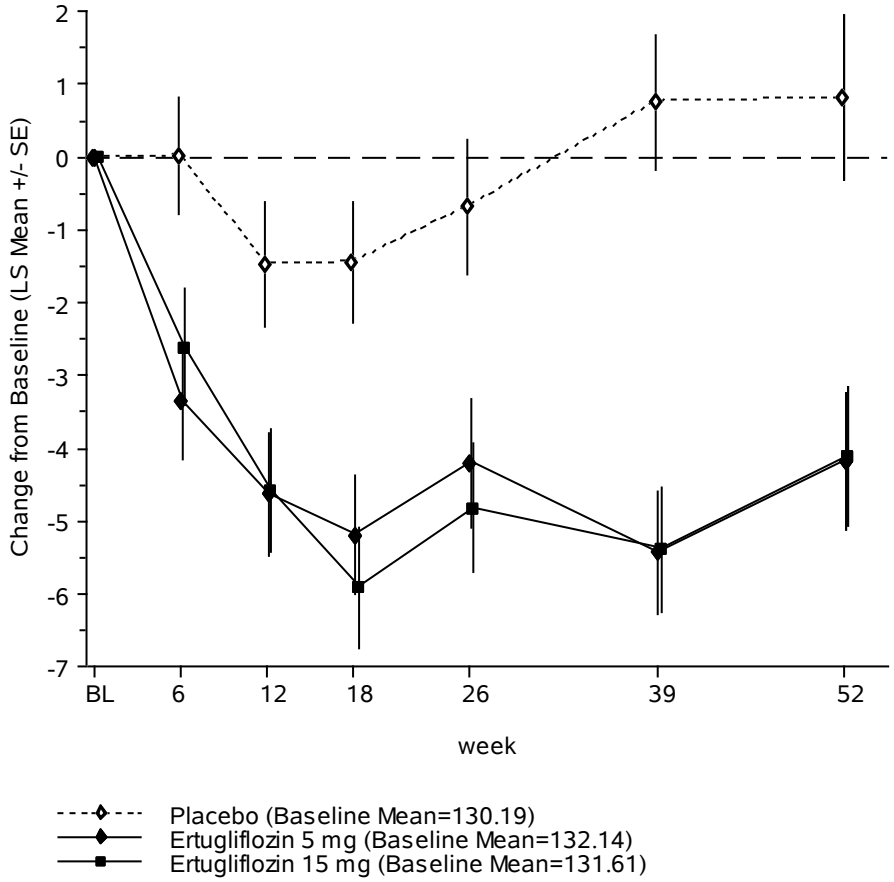


Abbildung 4-11: Veränderung des systolischen Blutdrucks über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

Hauptanalyse

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des systolischen Blutdrucks im Ertugliflozin 5 mg-Arm -4,16 (95 %-KI: [-6,03; -2,29]) und im Placebo-Arm 0,83 (95 %-KI: [-1,41; 3,06]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -4,99 (95 %-KI: [-7,82; -2,15]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (Tabelle 4-48).

Der Verlauf des systolischen Blutdrucks (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-11 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 5 mg-Arms sich sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des systolischen Blutdrucks in dem Ertugliflozin 15 mg-Arm -4,09 (95 %-KI: [-5,98; -2,20]) und in dem Placebo-Arm

0,83 (95 %-KI: [-1,41; 3,06]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -4,92 (95 %-KI: [-7,76; -2,07]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p < 0,001) (Tabelle 4-48).

Der Verlauf des systolischen Blutdrucks (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-11 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 15 mg-Arms sich sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Nebenanalyse

Die Robustheit der Analyse des Endpunkts Veränderung des systolischen Blutdrucks wurde mit Hilfe der Nebenanalyse in Tabelle 4-49 untersucht. Für die Nebenanalyse wurde die FAS-Population mit dem Including Rescue Approach verwendet. Diese schließt im Gegensatz zur Hauptanalyse auch die Patienten mit ein, welche eine Rescue-Medikation erhielten.

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des systolischen Blutdrucks im Ertugliflozin 5 mg-Arm -4,31 (95 %-KI: [-6,10; -2,51]) und im Placebo-Arm 0,49 (95 %-KI: [-1,35; 2,33]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -4,80 (95 %-KI: [-7,27; -2,32]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p < 0,001) (Tabelle 4-49).

Der Effekt von Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo ist somit in der Nebenanalyse leicht schwächer ausgeprägt im Vergleich zur Hauptanalyse.

Der Verlauf des systolischen Blutdrucks (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-12 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 5 mg-Arms sich sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung des systolischen Blutdrucks im Ertugliflozin 15 mg-Arm -3,93 (95 %-KI: [-5,74; -2,12]) und im Placebo-Arm 0,49 (95 %-KI: [-1,35; 2,33]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -4,42 (95 %-KI: [-6,91; -1,93]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p < 0,001) (Tabelle 4-49).

Der Effekt von Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo ist somit in der Nebenanalyse leicht schwächer ausgeprägt im Vergleich zur Hauptanalyse.

Der Verlauf des systolischen Blutdrucks (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-11 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurve des Ertugliflozin 15 mg-Arms sich

sehr schnell von der Kurve des Placebo-Arms trennt. Beide Verum-Arme verlaufen ab Woche 26 nahezu konstant.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline zu Woche 52		
Behandlung	N[b]	Mittelwert (SD)	N[b]	Mittelwert (SD)	N[c]	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert [95% KI][d]
Placebo	153	130,19 (13,308)	127	131,25 (12,744)	153	0,35 (11,842)	0,49 (-1,35;2,33)
Ertugliflozin 5 mg	156	132,14 (12,451)	137	127,86 (12,365)	156	-4,91 (10,572)	-4,31 (-6,10;-2,51)
Ertugliflozin 15 mg	153	131,61 (13,158)	134	127,87 (13,599)	153	-4,72 (12,232)	-3,93 (-5,74;-2,12)
Paarweise Vergleiche					Differenz der LS Mittelwerte [95 % KI][d]		p-Wert
Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo					-4,80 (-7,27;-2,32)		<0,001
Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo					-4,42 (-6,91;-1,93)		<0,001
Bedingte gepoolte SD der Veränderung zu Baseline							10,406

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Für Baseline und Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

c: Für die Veränderung von Baseline zu Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten in der FAS Population (randomisierte Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und zu mindestens einem Zeitpunkt während oder nach Baseline eine Bewertung hatten), including rescue approach. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Veränderung von Baseline zu Woche 52 schließt nur Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten ein.

d: Basierend auf cLDAModell mit festen Effekten für die Behandlung, Zeit, vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Metformin + DPP-4i / Metformin + SU), eGFR (metrisch) und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung. Die Zeit wurde hierbei als kategoriale Variable mitaufgenommen.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

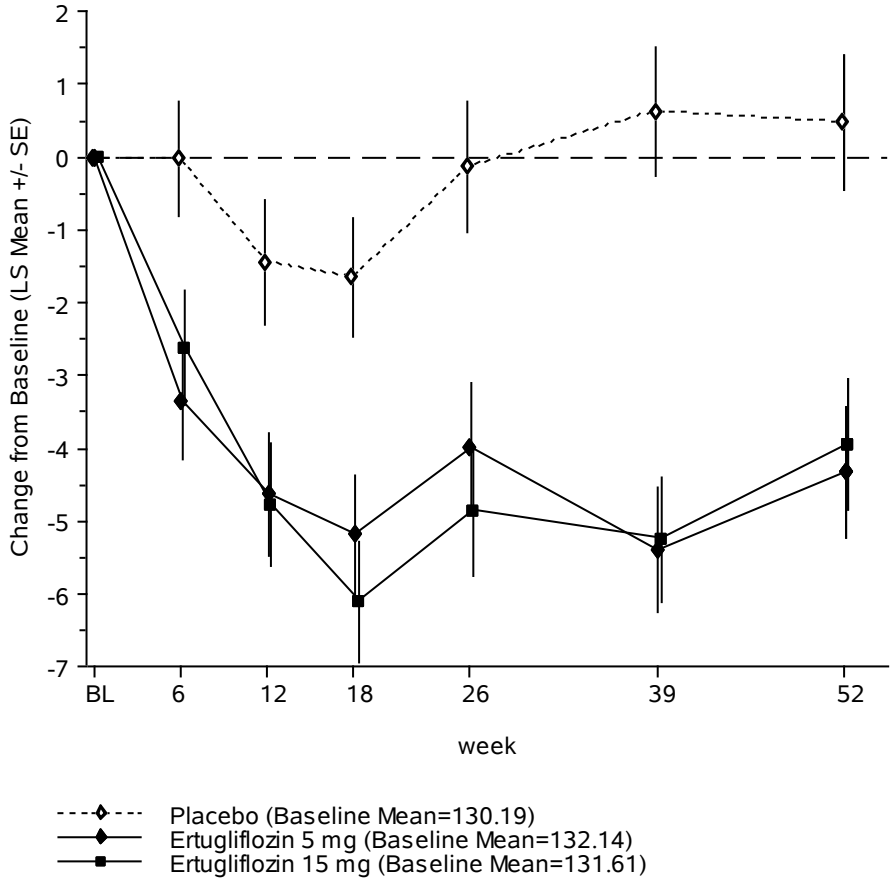


Abbildung 4-12: Veränderung des systolischen Blutdrucks über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4 Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VERTIS SITA 2	Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität [22]. Anhand der Visuellen Analogskala (VAS) schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Innerhalb der EQ-5D VAS wird eine Veränderung von 7 bis 10 Punkte als klinisch relevant angesehen [48]. Der EQ-5D wurde zu Baseline, Woche 26 und Woche 52 erhoben. Für die Hauptanalyse erfolgte die Auswertung auf Grundlage der FAS-Population mit dem Excluding Rescue Approach. Für die Nebenanalyse erfolgte die Auswertung auf Grundlage der FAS-Population mit dem Including Rescue Approach. Hauptanalysen • Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Woche 52 (FAS Excluding Rescue Approach) • Zeit bis zur Verbesserung um 7 bzw. 10 Punkte (FAS Excluding Rescue Approach) Nebenanalysen • Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Woche 52 (FAS Including Rescue Approach) • Zeit bis zur Verbesserung um 7 bzw. 10 Punkte (FAS Including Rescue Approach)

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; VAS: Visuelle Analogskala.

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS SITA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie VERTIS SITA 2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die beiden Aspekte der Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population. Diese umfasst alle Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhielten und bei denen zu mindestens einem Erhebungszeitraum eine Messung der Krankheitssymptomatik vorlag.

Tabelle 4-52, Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 zeigen die Rücklaufquoten und die Ursachen für das Fehlen von Werten der EQ-5D VAS zu den drei Erhebungszeitpunkten Baseline, Woche 26 und Woche 52. Die Rücklaufquoten lagen hierbei im Ertugliflozin 5 mg-Arm, Ertugliflozin 15 mg-Arm und Placebo-Arm zu allen Erhebungszeitpunkten deutlich über 70 Prozent.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist somit als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-52: Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Baseline – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg N[b]=155 n (%)	Ertugliflozin 15 mg N[b]=152 n (%)	Placebo N[b]=153 n (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erwartete Vollständigkeit	155 (100,0)	152 (100,0)	153 (100,0)
Nicht vollständig	3 (1,9)	1 (0,7)	1 (0,7)
Vollständig	152 (98,1)	151 (99,3)	152 (99,3)
Compliance gemäß Protokoll[d]	(98,1)	(99,3)	(99,3)

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Anzahl an Patienten: full analysis set

c: Studienabbruch vor dem Zeitpunkt der jeweiligen Erhebung des EQ-5D-Fragebogens

d: Die Compliance ist definiert als der Anteil der Patienten, welche den EQ-5D-Fragebogen ausgefüllt haben unter denjenigen bei welchen ein Rücklauf zu erwareten war mit Ausnahme der fehlenden Werte per Design.

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions.

Tabelle 4-53: Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Woche 26 – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg N[b]=155 n (%)	Ertugliflozin 15 mg N[b]=152 n (%)	Placebo N[b]=153 n (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	12 (7,7)	12 (7,9)	12 (7,8)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	5 (3,2)	4 (2,6)	1 (0,7)
Studienabbruch wegen Kreatinin/ eGFR	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Non Compliance bezüglich Studienmedikation	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,3)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Protokollverletzung	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,3)
Studienabbruch wegen Umzug des Patienten	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	4 (2,6)	4 (2,6)	7 (4,6)
Erwartete Vollständigkeit	143 (92,3)	140 (92,1)	141 (92,2)
Nicht vollständig	2 (1,3)	2 (1,3)	1 (0,7)
Vollständig	141 (91,0)	138 (90,8)	140 (91,5)
Compliance gemäß Protokoll[d]	(98,6)	(98,6)	(99,3)

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Anzahl an Patienten: full analysis set

c: Studienabbruch vor dem Zeitpunkt der jeweiligen Erhebung des EQ-5D-Fragebogens

d: Die Compliance ist definiert als der Anteil der Patienten, welche den EQ-5D-Fragebogen ausgefüllt haben unter denjenigen bei welchen ein Rücklauf zu erwareten war mit Ausnahme der fehlenden Werte per Design.

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions.

Tabelle 4-54: Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Woche 52 – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg N[b]=155 n (%)	Ertugliflozin 15 mg N[b]=152 n (%)	Placebo N[b]=153 n (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	16 (10,3)	17 (11,2)	22 (14,4)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	7 (4,5)	6 (3,9)	6 (3,9)
Studienabbruch wegen Kreatinin/ eGFR	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Hyperglykämie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Non Compliance bezüglich Studienmedikation	1 (0,6)	1 (0,7)	2 (1,3)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	3 (1,9)	1 (0,7)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Protokollverletzung	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,3)
Studienabbruch wegen Umzug des Patienten	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	4 (2,6)	5 (3,3)	10 (6,5)
Erwartete Vollständigkeit	139 (89,7)	135 (88,8)	131 (85,6)
Nicht vollständig	4 (2,6)	3 (2,0)	4 (2,6)
Vollständig	135 (87,1)	132 (86,8)	127 (83,0)
Compliance gemäß Protokoll[d]	(97,1)	(97,8)	(96,9)

a: Database Lock Date: 13JULI2016
b: Anzahl an Patienten: full analysis set
c: Studienabbruch vor dem Zeitpunkt der jeweiligen Erhebung des EQ-5D-Fragebogens
d: Die Compliance ist definiert als der Anteil der Patienten, welche den EQ-5D-Fragebogen ausgefüllt haben unter denjenigen bei welchen ein Rücklauf zu erwareten war mit Ausnahme der fehlenden Werte per Design.
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions.

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.

In der Studie VERTIS SITA 2 wurden für den Endpunkt EQ-5D VAS die Analysen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte, Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 7 Punkte und der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 52 durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden. Die Darstellung des medizinischen Nutzens basiert auf den Ergebnissen der Hauptanalysen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 52 der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline zu Woche 52		
Behandlung	N[b]	Mittelwert (SD)	N[b]	Mittelwert (SD)	N[c]	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert [95% KI][d]
Placebo	152	81,22 (15,068)	71	82,76 (14,920)	153	0,81 (14,080)	0,85 (-1,69;3,39)
Ertugliflozin 5 mg	152	79,95 (13,839)	116	83,37 (11,844)	155	3,44 (11,708)	3,08 (1,02;5,14)
Ertugliflozin 15 mg	151	81,94 (10,369)	114	82,73 (11,428)	152	1,23 (12,953)	1,13 (-0,95;3,20)
Paarweise Vergleiche					Differenz der LS Mittelwerte [95 % KI][d]		p-Wert
Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo					2,23 (-0,91;5,37)		0,164
Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo					0,28 (-2,87;3,43)		0,863
Bedingte gepoolte SD der Veränderung zu Baseline							10,792

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Für Baseline und Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

c: Für die Veränderung von Baseline zu Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten in der FAS Population (randomisierte Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und zu mindestens einem Zeitpunkt während oder nach Baseline eine Bewertung hatten), excluding rescue approach. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Veränderung von Baseline zu Woche 52 schließt nur Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten ein.

d: Basierend auf cLDAModell mit festen Effekten für die Behandlung, Zeit, vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Metformin + DPP-4i / Metformin + SU), eGFR (metrisch) und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung. Die Zeit wurde hierbei als kategoriale Variable mitaufgenommen.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

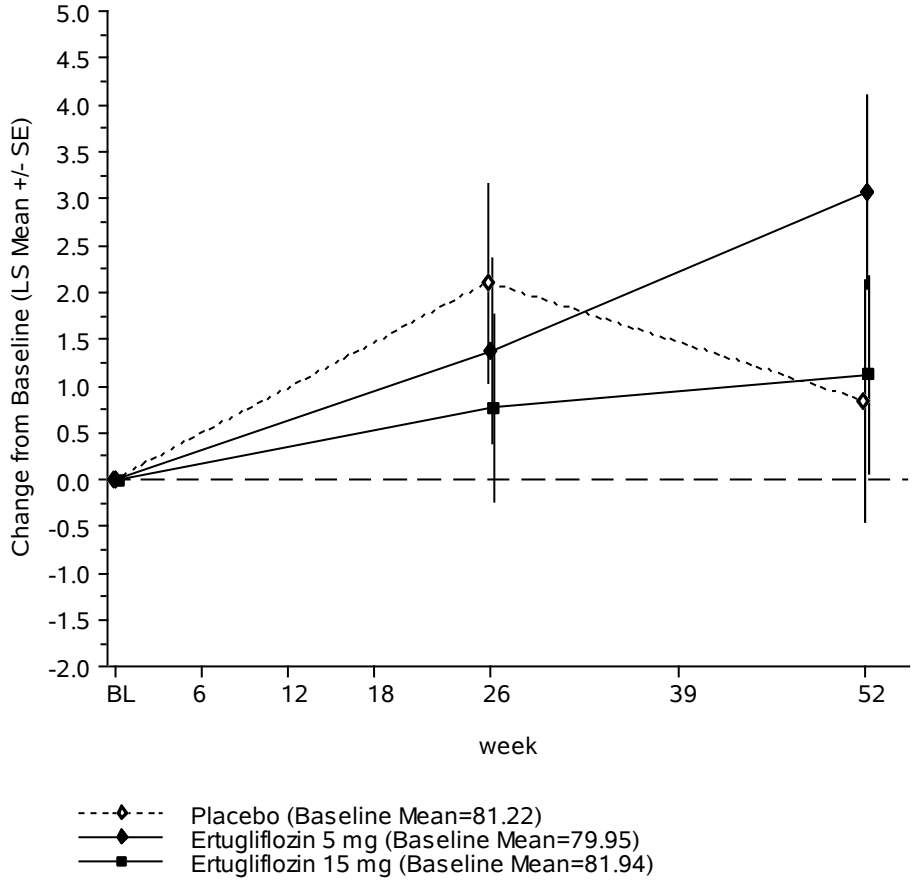


Abbildung 4-13: Veränderung des EQ-5D VAS über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-56: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 10 bzw. 7 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach)

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg			Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Intervention vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) der EQ-5D VAS, Excluding Rescue Approach	155	43 (27,7)	54,0 [53,0; -]				153	32 (20,9)	Not reached [53,0; -]	0,94 [0,60; 1,50]	0,804
				152	41 (27,0)	Not reached [52,9; -]	153	32 (20,9)	Not reached [53,0; -]	0,94 [0,59; 1,50]	0,804
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) der EQ-5D VAS, Excluding Rescue Approach	155	47 (30,3)	53,1 [53,0; 54,0]				153	36 (23,5)	54,4 [52,6; 54,4]	0,96 [0,62; 1,50]	0,870
				152	51 (33,6)	53,0 [53,0; -]	153	36 (23,5)	54,4 [52,6; 54,4]	1,08 [0,71; 1,66]	0,713

a: Database Lock Date: 13JULI2016

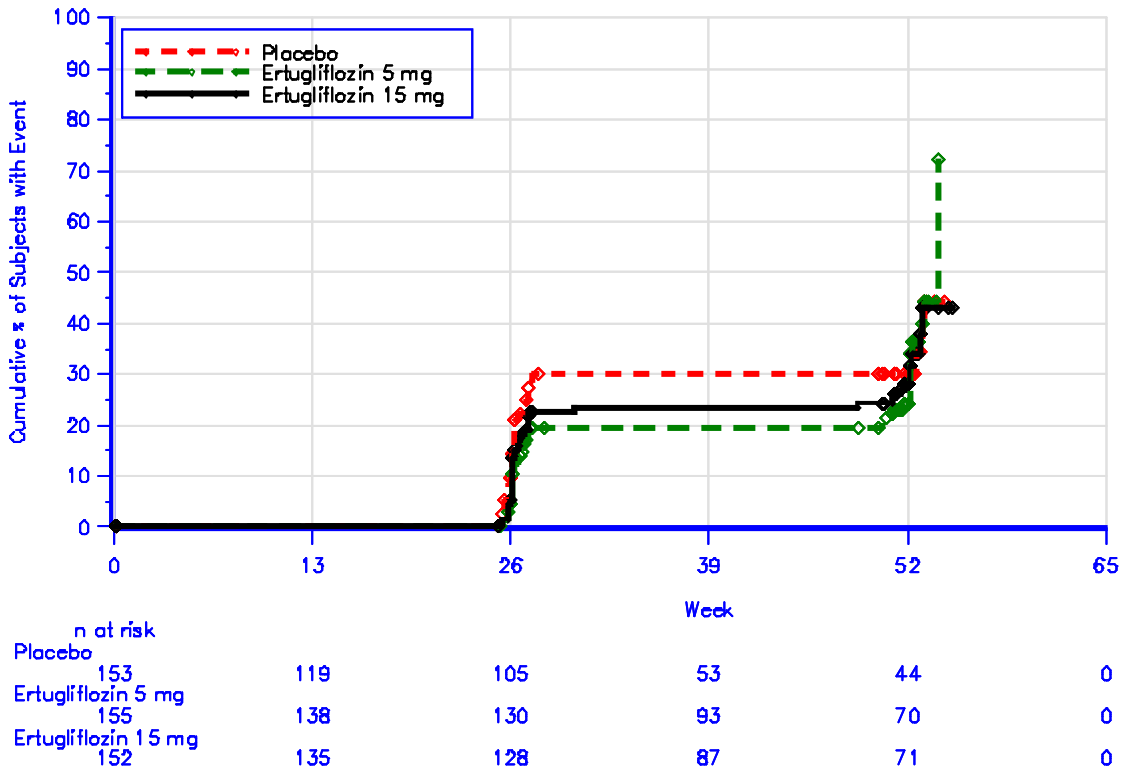
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS), excluding rescue approach

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Basierend auf einem Cox Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach vorheriger antihyperglykämischer Therapie (Metformin + DPP-4-Inhibitor / Metformin + SU), und Baseline eGFR als kontinuierliche Kovariate

e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analaogskala.



Database Lock Date: 13JUL2016

Abbildung 4-14: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 10 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach)

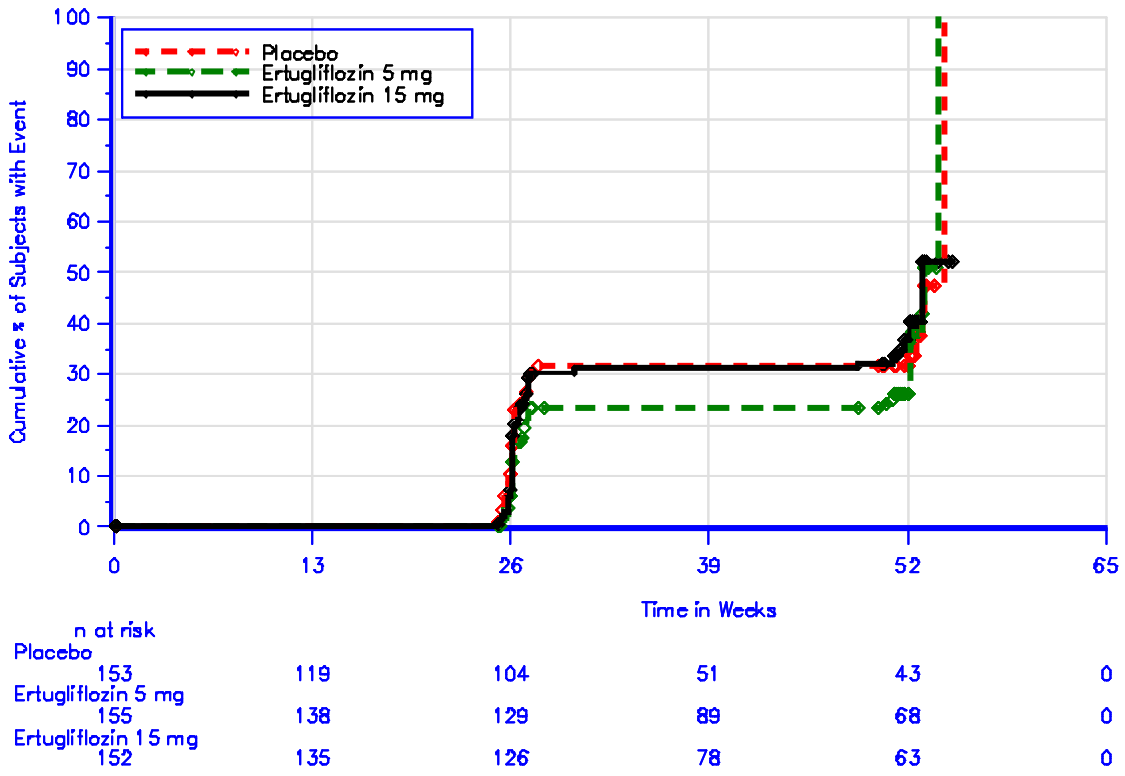


Abbildung 4-15: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 7 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Excluding Rescue Approach)

Hauptanalyse

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung der EQ-5D VAS im Ertugliflozin 5 mg-Arm 3,08 (95 %-KI: [1,02; 5,14]) und im Placebo-Arm 0,85 (95 %-KI: [-1,69; 3,39]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht 2,23 (95 %-KI: [-0,91; 5,37]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,164) (Tabelle 4-57).

Der Verlauf der EQ-5D VAS (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-13 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurven des Ertugliflozin 5 mg-Arms und des Placebo-Arms nur gering voneinander abweichen.

Bei der Analyse Zeit bis zur Verbesserung um 10 bzw. 7 Punkte (Tabelle 4-56, Abbildung 4-14, Abbildung 4-15) war kein signifikanter Unterschied zwischen dem Ertugliflozin 5 mg-Arm und dem Placebo-Arm vorhanden (10 Punkte: HR = 0,94; 95 %-KI: [0,60; 1,50]; p = 0,804 und 7 Punkte: HR = 0,96; 95 %-KI: [0,62; 1,50]; p = 0,870).

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung der EQ-5D VAS im Ertugliflozin 15 mg-Arm 1,13 (95 %-KI: [-0,95; 3,20]) und im Placebo-Arm 0,85 (95 %-KI: [-1,69; 3,39]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht 0,28 (95 %-KI: [-2,87; 3,43]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,863) (Tabelle 4-55).

Der Verlauf der EQ-5D VAS (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-13 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurven des Ertugliflozin 15 mg-Arms und des Placebo-Arms nur gering voneinander abweichen.

Bei der Analyse Zeit bis zur Verbesserung um 10 bzw. 7 Punkte (Tabelle 4-56, Abbildung 4-14, Abbildung 4-15) war kein signifikanter Unterschied zwischen dem Ertugliflozin 15 mg-Arm und dem Placebo-Arm vorhanden (10 Punkte: HR = 0,94; 95 %-KI: [0,59; 1,50]; p = 0,804 und 7 Punkte: HR = 1,08; 95 %-KI: [0,71; 1,66]; p = 0,713).

Nebenanalyse

Die Robustheit der Analyse des Endpunkts Veränderung der EQ-5D VAS wurde mit Hilfe der Nebenanalyse in Tabelle 4-57 untersucht. Für die Nebenanalyse wurde die FAS-Population mit dem Including Rescue Approach verwendet. Diese schließt im Gegensatz zur Hauptanalyse auch die Patienten mit ein, welche eine Rescue-Medikation erhielten.

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung der EQ-5D VAS im Ertugliflozin 5 mg-Arm 3,07 (95 %-KI: [1,10; 5,04]) und im Placebo-Arm 0,57 (95 %-KI:

[-1,44; 2,59]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht 2,50 (95 %-KI: [-0,19; 5,19]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,069) (Tabelle 4-57).

Der Effekt von Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo ist somit in der Nebenanalyse nahezu identisch im Vergleich zur Hauptanalyse.

Der Verlauf der EQ-5D VAS (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-16 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurven des Ertugliflozin 5 mg-Arms und des Placebo-Arms nur gering voneinander abweichen.

Bei der Analyse Zeit bis zur Verbesserung um 10 bzw. 7 Punkte (Tabelle 4-58, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18) war kein signifikanter Unterschied zwischen dem Ertugliflozin 5 mg-Arm und dem Placebo-Arm vorhanden (10 Punkte: HR = 1,19; 95 %-KI: [0,77; 1,83]; p = 0,445 und 7 Punkte: HR = 1,25; 95 %-KI: [0,82; 1,89]; p = 0,302).

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Im Zeitraum von Baseline zu Woche 52 betrug die Veränderung der EQ-5D VAS im Ertugliflozin 15 mg-Arm 1,29 (95 %-KI: [-0,70; 3,28]) und im Placebo-Arm 0,57 (95 %-KI: [-1,44; 2,59]). Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht 0,72 (95 %-KI: [-1,99; 3,42]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,603) (Tabelle 4-57).

Der Effekt von Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo ist somit in der Nebenanalyse nahezu identisch im Vergleich zur Hauptanalyse.

Der Verlauf der EQ-5D VAS (LS-Mittelwert) von Baseline bis zu Woche 52 ist in Abbildung 4-16 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Kurven des Ertugliflozin 15 mg-Arms und des Placebo-Arms nur gering voneinander abweichen.

Bei der Analyse Zeit bis zur Verbesserung um 10 bzw. 7 Punkte (Tabelle 4-58, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18) war kein signifikanter Unterschied zwischen dem Ertugliflozin 15 mg-Arm und dem Placebo-Arm vorhanden (10 Punkte: HR = 1,14; 95 %-KI: [0,74; 1,78]; p = 0,550 und 7 Punkte: HR = 1,34; 95 %-KI: [0,89; 2,02]; p = 0,163).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des EQ-5D VAS der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Baseline		Woche 52		Veränderung von Baseline zu Woche 52		
Behandlung	N[b]	Mittelwert (SD)	N[b]	Mittelwert (SD)	N[c]	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert [95% KI][d]
Placebo	152	81,22 (15,068)	127	82,06 (15,252)	153	0,14 (13,911)	0,57 (-1,44;2,59)
Ertugliflozin 5 mg	152	79,95 (13,839)	135	83,44 (11,646)	155	3,46 (11,480)	3,07 (1,10;5,04)
Ertugliflozin 15 mg	151	81,94 (10,369)	132	82,70 (11,971)	152	1,04 (12,841)	1,29 (-0,70;3,28)
Paarweise Vergleiche					Differenz der LS Mittelwerte [95 % KI][d]		p-Wert
Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo					2,50 (-0,19;5,19)		0,069
Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo					0,72 (-1,99;3,42)		0,603
Bedingte gepoolte SD der Veränderung zu Baseline							11,093

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Für Baseline und Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

c: Für die Veränderung von Baseline zu Woche 52, ist N die Anzahl an Patienten in der FAS Population (randomisierte Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und zu mindestens einem Zeitpunkt während oder nach Baseline eine Bewertung hatten), including rescue approach. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Veränderung von Baseline zu Woche 52 schließt nur Patienten mit vorhandenen Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten ein.

d: Basierend auf cLDAModell mit festen Effekten für die Behandlung, Zeit, vorangegangene antihyperglykämische Therapie (Metformin + DPP-4i / Metformin + SU), eGFR (metrisch) und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung. Die Zeit wurde hierbei als kategoriale Variable mitaufgenommen.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

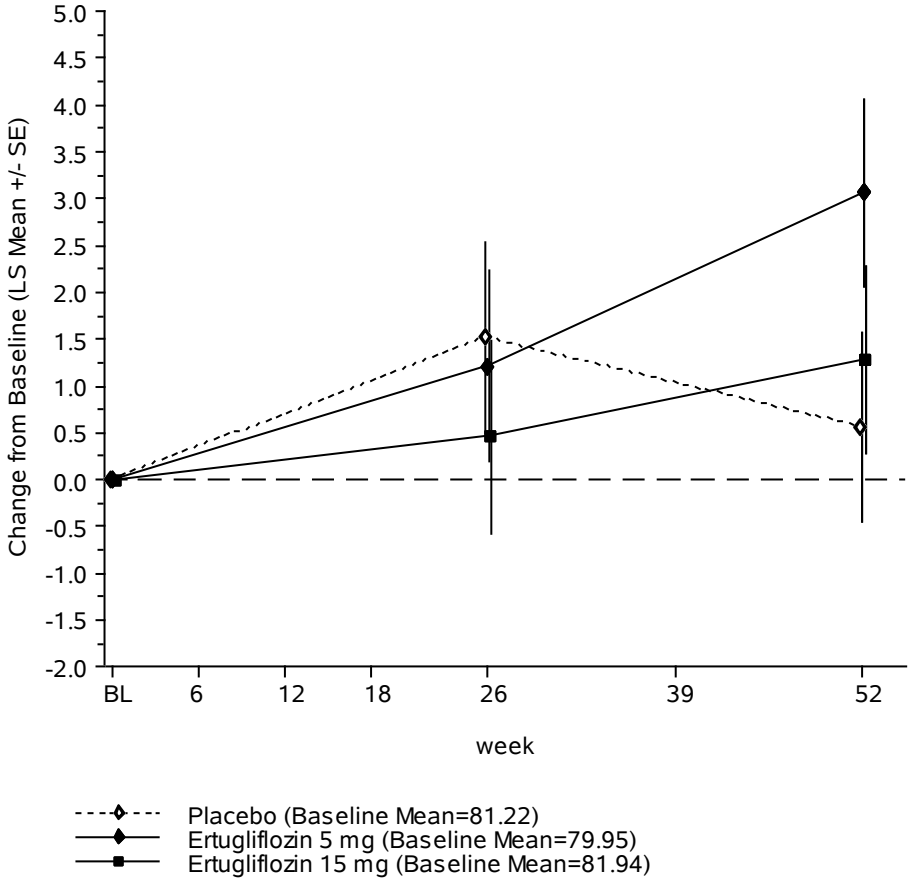


Abbildung 4-16: Veränderung des EQ-5D VAS über die Zeit der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-58: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 10 bzw. 7 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach)

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg			Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Intervention vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) der EQ-5D VAS, Including Rescue Approach	155	45 (29,0)	54,0 [53,0; -]				153	38 (24,8)	Not reached [53,3; -]	1,19 [0,77; 1,83]	0,445
				152	42 (27,6)	Not reached [53,0; -]	153	38 (24,8)	Not reached [53,3; -]	1,14 [0,74; 1,78]	0,550
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) der EQ-5D VAS, Including Rescue Approach	155	50 (32,3)	53,1 [52,6; 54,0]				153	42 (27,5)	54,4 [53,3; -]	1,25 [0,82; 1,89]	0,302
				152	52 (34,2)	Not reached [53,0; -]	153	42 (27,5)	54,4 [53,3; -]	1,34 [0,89; 2,02]	0,163

a: Database Lock Date: 13JULI2016

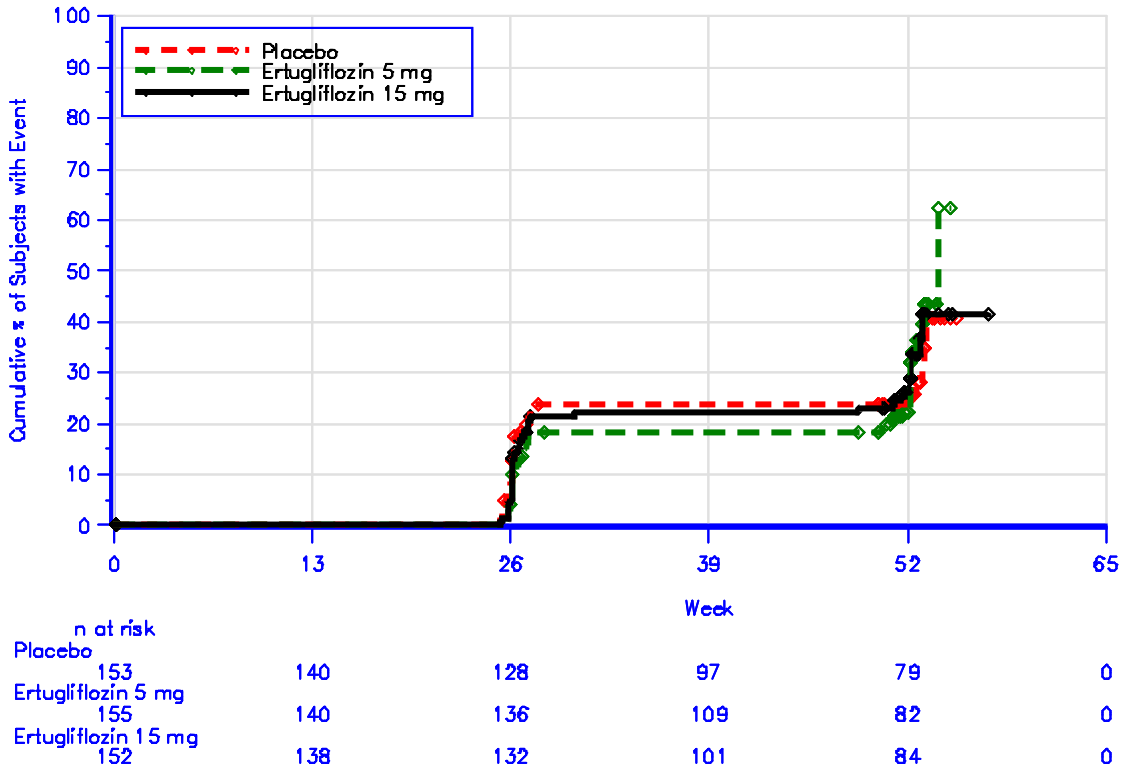
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS), including rescue approach

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Basierend auf einem Cox Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach vorheriger antihyperglykämischer Therapie (Metformin + DPP-4-Inhibitor / Metformin + SU), und Baseline eGFR als kontinuierliche Kovariate

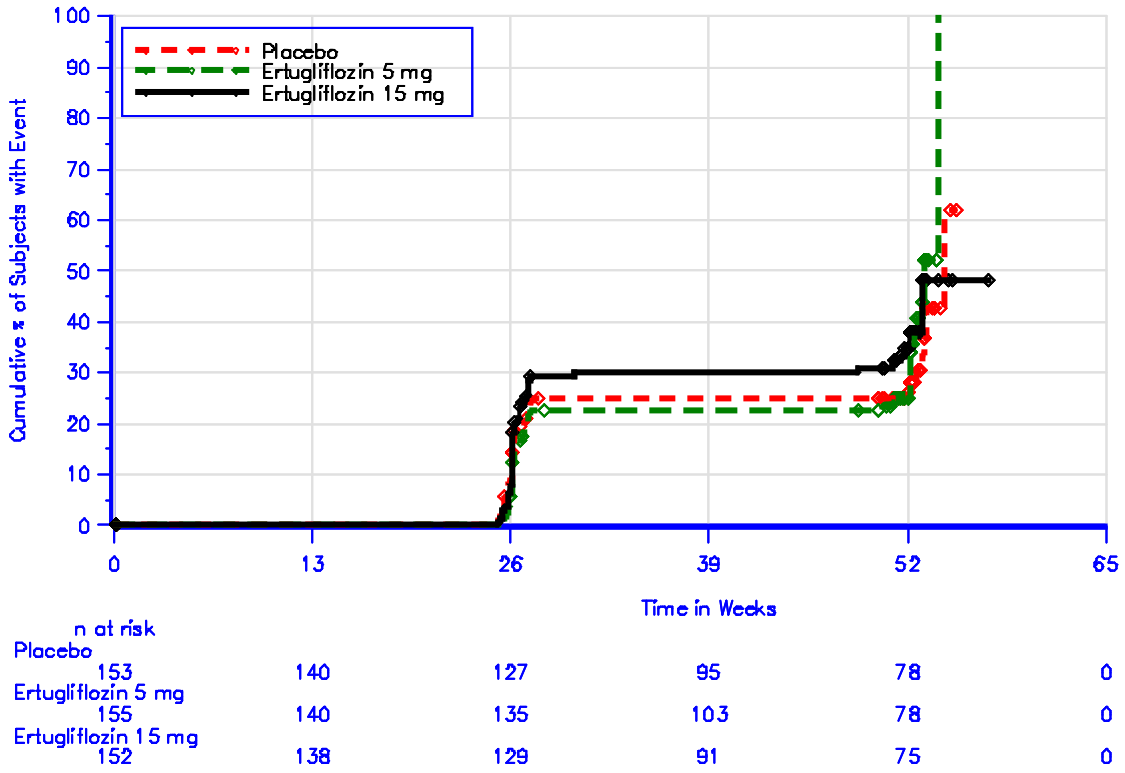
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analaogskala.



Database Lock Date: 13JUL2016

Abbildung 4-17: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 10 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach)



Database Lock Date: 13JUL2016

Abbildung 4-18: Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 7 Punkte der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, FAS Including Rescue Approach)

4.3.2.3.3.5 Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VERTIS SITA 2	Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien Als dokumentierte symptomatische Hypoglykämien wurden Ereignisse gezählt, welche mit einer klinischen Symptomatik einhergehen und vom jeweiligen Prüfarzt hinsichtlich Blutglukose dokumentiert wurden. In der folgenden Analyse werden die beiden Kategorien „BZ ≤ 70 mg/dl, ≤ 3,9 mmol/l“ und „BZ ≤ 50 mg/dl, 2,8 ≤ mmol/l“ betrachtet. Schwere Hypoglykämien Als schwere Hypoglykämien wurden Ereignisse gezählt, die medizinische oder nicht-medizinische Fremdhilfe erforderten. Schwerwiegende Hypoglykämien Die schwerwiegenden Hypoglykämien wurden post hoc aus den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen abgeleitet. Hierbei wurden alle Preferred Terms (PTs) herangezogen welche den Wildcard-Begriff „*HYPOGLY*“ enthalten. Zur Berechnung der Hypoglykämien wurde die Anzahl an Ereignisse herangezogen, die zwischen der Randomisierung und 14 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ASaT-Population mit dem Excluding Rescue Approach.
Abkürzungen: ASaT: All Subjects as Treated; BZ: Blutzucker; dl: Deziliter; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; PT: Preferred Term.	

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS SITA 2						
Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere Hypoglykämien	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende Hypoglykämien	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie VERTIS SITA 2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Aspekte Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für die einzelnen Endpunkte Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien, Schwere Hypoglykämien und Schwerwiegende Hypoglykämien sind somit als niedrig einzustufen.

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 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Excluding Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg		Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Intervention vs. Placebo	
Endpunkte	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Dokumentierte Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl, ≤ 3.9 mmol/l)	156	3 (1,9)	.		153	5 (3,3)	0,59 [0,14; 2,42]	0,532
	.		153	3 (2,0)	153	5 (3,3)	0,60 [0,15; 2,47]	0,533
Dokumentierte Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl, ≤ 2.8 mmol/l)	156	2 (1,3)	.		153	1 (0,7)	1,92 [0,20; 18,58]	0,683
	.		153	0 (0,0)	153	1 (0,7)	0,14 [0,00; 6,82]	0,529
Schwere Hypoglykämien wie im Studienprotokoll präspezifiert	156	0 (0,0)	.		153	1 (0,7)	0,13 [0,00; 6,69]	0,368
	.		153	0 (0,0)	153	1 (0,7)	0,14 [0,00; 6,82]	0,529
Schwerwiegende Hypoglykämien	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-

a: Database Lock Date: 13JULI2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT), excluding rescue approach

c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall.

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien traten sowohl im Ertugliflozin 5 mg-Arm als auch im Placebo-Arm in nur sehr geringen Fallzahlen auf.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Ertugliflozin 5 mg gegenüber Placebo hinsichtlich des Auftretens dokumentierter Hypoglykämien (Blutglukose ≤ 70 mg/dl, ≤ 3,9 mmol/l) (RR = 0,59; 95 %-KI: [0,14; 2,42]; p = 0,532), dokumentierter Hypoglykämien (Blutglukose < 50 mg/dl, < 2,8 mmol/l) (POR = 1,92; 95 %-KI: [0,20; 18,58]; p = 0,683) und schwerer Hypoglykämien (POR = 0,13; 95 %-KI: [0,00; 6,69]; p = 0,368).

Schwerwiegende Hypoglykämien wurden innerhalb des Analysezeitraums nicht beobachtet (Tabelle 4-61).

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien traten sowohl im Ertugliflozin 15 mg-Arm als auch im Placebo-Arm in nur sehr geringen Fallzahlen auf.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Ertugliflozin 15 mg gegenüber Placebo hinsichtlich des Auftretens dokumentierter Hypoglykämien (Blutglukose ≤ 70 mg/dl, ≤ 3,9 mmol/l) (RR = 0,60; 95 %-KI: [0,15; 2,74]; p = 0,533), dokumentierter Hypoglykämien (Blutglukose < 50 mg/dl, < 2,8 mmol/l) (POR = 0,14; 95 %-KI: [0,00; 6,82]; p = 0,529) und schwerer Hypoglykämien (POR = 0,14; 95 %-KI: [0,00; 6,82]; p = 0,529).

Schwerwiegende Hypoglykämien wurden innerhalb der Analysezeitraums nicht beobachtet (Tabelle 4-61).

4.3.2.3.3.6 Weitere Endpunkte – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung der Weiteren Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VERTIS SITA 2	Pankreatitis Eine Pankreatitis wurde im Rahmen des allgemeinen Sicherheitsprofils von einem verblindeten externen Expertenpanel, bestehend aus erfahrenen Ärzten, bewertet. Mögliche Fälle wurden durch den Prüfarzt, den Sponsor (bzw. seinem Beauftragten) oder während der verblindet durchgeführte Suche im Rahmen der Überwachung der klinischen Studiendatenbank (alle 4 bis 6 Wochen) identifiziert. Hierbei wurde nach spezifischen UE-assoziierten PT für akute und chronische Pankreatitis auf Basis eines Standard MedDRA Query [SMQ]) gesucht. Dabei wurde auf enge Terms der Kategorie A (Pankreatitis-spezifische Terms), breite Terms der Kategorie B (Liste an laborchemischen Unerwünschten Ereignissen) und breite Terms der Kategorie C (Liste an Anzeichen und Symptomen) zurückgegriffen. Der Suchalgorithmus für diesen SMQ wurde so definiert, dass ein relevantes Ereignis mindestens einen Term aus Kategorie A oder mindestens einen Term aus Kategorie B und Kategorie C innerhalb eines zweiwöchigen Zeitraums enthalten musste (Anhang 4-G). Schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse miterfasst. Für die Aggregation wurde hierbei die gleichnamige System Organ Class (SOC) verwendet. Hypovolämien (CMQ) Hypovolämien wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse miterfasst. Hierzu wurde eine Custom MedDRA Query (CMQ) präspezifiziert, welche eine Auswahl an PT zusammenfasst (Anhang 4-G). Harnwegsinfektionen (CMQ) Harnwegsinfektionen wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse miterfasst. Hierzu wurde eine Custom MedDRA Query (CMQ) präspezifiziert, welche eine Auswahl an Preferred Terms zusammenfasst (Anhang 4-G). Mykotische Genitalinfektionen (CMQ) Mykotische Genitalinfektionen wurden über die unerwünschten Ereignisse mit erfasst. Hierzu wurde eine Custom MedDRA Query (CMQ) präspezifiziert, welche eine Auswahl an PT

	zusammenfasst (Anhang 4-G). Für die Analysen wird die ASaT-Population mit dem Including Rescue Approach ausgewertet. Der Analysezeitraum erstreckt sich von Zeitpunkt der ersten Studienmedikation bis zu Woche 52 (Phase A + B).
Abkürzungen: ASaT: All Subjects as Treated; CMQ: Custom MedDRA Query; CSR: Clinical Study Report; SOC: System Organ Class.	

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Weitere Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERIS SITA 2						
Pankreatitis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hypovolämien (CMQ)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Harnwegsinfektionen (CMQ)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Mykotische Genitalinfektionen (CMQ)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie VERTIS SITA 2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die beiden Aspekte Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Weitere Endpunkte ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-64: Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Including Rescue Approach)– weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg		Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Intervention vs. Placebo	
Endpunkte	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Pankreatitis	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Schwerwiegende Niereninsuffizienz	156	1 (0,6)	.		153	0 (0,0)	7,25 [0,14; 365,36]	0,515
	.		153	1 (0,7)	153	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	0,529
Hypovolämien	156	1 (0,6)	.		153	2 (1,3)	0,50 [0,05; 4,86]	0,601
	.		153	0 (0,0)	153	2 (1,3)	0,13 [0,01; 2,16]	0,211
Harnwegsinfektionen	156	5 (3,2)	.		153	10 (6,5)	0,49 [0,17; 1,40]	0,226
	.		153	11 (7,2)	153	10 (6,5)	1,10 [0,48; 2,51]	0,888
Mykotische Genitalinfektionen	156	13 (8,3)	.		153	1 (0,7)	5,87 [2,01; 17,12]	0,001
	.		153	13 (8,5)	153	1 (0,7)	5,99 [2,05; 17,48]	0,001

a: Database Lock Date: 13JULI2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT), including rescue approach
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Sowohl im Ertugliflozin 5 mg-Arm als auch im Placebo-Arm trat bei keinem der Patienten eine Pankreatitis innerhalb der 52-wöchigen Behandlungsphase auf. Zudem zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Ertugliflozin 5 mg gegenüber Placebo bei den Schwerwiegenden Erkrankungen der Nieren und Harnwege (POR = 7,25; 95 %-KI: [0,14; 365,36]; p = 0,515), Hypovolämien (POR = 0,50; 95 %-KI: [0,05; 4,86]; p = 0,601) und Harnwegsinfektionen (RR = 0,49; 95 %-KI: [0,17; 1,40]; p = 0,226).

Bei den mykotischen Genitalinfektionen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ertugliflozin 5 mg-Arm und dem Placebo-Arm. So trat im Placebo-Arm bei nur einem Patienten eine mykotische Genitalinfektion auf, wohingegen im Ertugliflozin 5 mg-Arm bei 13 Patienten ein Ereignis eintrat (POR = 5,87; 95 %-KI: [2,01; 17,12]; p = 0,001) (Tabelle 4-64).

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Sowohl im Ertugliflozin 15 mg-Arm als auch im Placebo-Arm trat bei keinem der Patienten eine Pankreatitis innerhalb der 52-wöchigen Behandlungsphase auf. Zudem zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Ertugliflozin 15 mg gegenüber Placebo bei den Schwerwiegenden Erkrankungen der Nieren und Harnwege (POR = 7,39; 95 %-KI: [0,15; 372,38]; p=0,529), Hypovolämien (POR = 0,13; 95 %-KI: [0,01; 2,16]; p=0,211) und Harnwegsinfektionen (RR = 1,10; 95 %-KI: [0,48; 2,51]; p = 0,888).

Bei den mykotischen Genitalinfektionen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ertugliflozin 15 mg-Arm und dem Placebo-Arm. So trat im Placebo-Arm bei nur einem Patienten eine mykotische Genitalinfektion auf, wohingegen im Ertugliflozin 15 mg-Arm bei 13 Patienten ein Ereignis eintrat (POR = 5,99; 95 %-KI: [2,05; 17,48]; p = 0,001) (Tabelle 4-64).

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VERTIS SITA 2	Unerwünschte Ereignisse (UE) Ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels oder Prozeduren des Studienprotokolls steht. Jede Verschlechterung (d. h. jede klinisch signifikante und nachteilige Veränderung von Intensität und/oder Frequenz) einer vorbestehenden Erkrankung oder eines vorbestehenden Symptoms wird ebenfalls als UE gewertet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Ein SUE war jegliches UE, dass mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es war tödlich. • Es war lebensbedrohlich. • Es führte zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung. • Es führte zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts. • Es handelte sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler. • Es war aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen Probanden konnten ihre Einverständniserklärung zu jeder Zeit aus jeglichem Grund zurückziehen oder nach Ermessen des Prüfarztes aufgrund jeglichem unerwünschtem Effekt aus der Studie herausgenommen werden. Zusätzlich konnte ein Proband durch den Prüfarzt oder den Sponsor herausgenommen werden, sofern der Einschluss in die Studie unangemessen war, der Studienplan verletzt wurde oder aus administrativen und/oder anderen sicherheitsrelevanten Gründen. Des Weiteren werden unerwünschte Ereignisse nach SOC und SUE nach SOC dargestellt. Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie VERTIS SITA 2 mittels des MedDRA in der

	Version 19.1 kodiert. Für die Analysen wird die ASaT-Population mit dem Including Rescue Approach ausgewertet. Der Analysezeitraum erstreckt sich von Zeitpunkt der ersten Studienmedikation bis zu Woche 52 (Phase A + B).
Abkürzungen: ASaT: All Subjects as Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VERTIS SITA 2						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie VERTIS SITA 2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Aspekte Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Including Rescue Approach) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg		Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Intervention vs. Placebo	
Endpunkte	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	156	90 (57,7)	.		153	97 (63,4)	0,91 [0,76; 1,09]	0,327
	.		153	92 (60,1)	153	97 (63,4)	0,95 [0,80; 1,13]	0,596
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	156	13 (8,3)	.		153	8 (5,2)	1,59 [0,68; 3,74]	0,288
	.		153	3 (2,0)	153	8 (5,2)	0,38 [0,10; 1,39]	0,139
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	156	7 (4,5)	.		153	6 (3,9)	1,14 [0,39; 3,33]	0,860
	.		153	6 (3,9)	153	6 (3,9)	1,00 [0,33; 3,03]	> 0,999

a: Database Lock Date: 13JULI2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT), including rescue approach
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

Unerwünschtes Ereignis (UE), Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Ertugliflozin 5 mg gegenüber Placebo bei den Unerwünschte Ereignissen gesamt (RR = 0,91; 95 %-KI: [0,76; 1,09]; p = 0,327).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse traten nur in sehr geringen Fallzahlen auf. Darüber hinaus zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Ertugliflozin 5 mg-Arm und dem Placebo-Arm ([RR = 1,59; 95 %-KI: [0,68; 3,74]; p = 0,288]; [RR = 1,14; 95 %-KI: [0,39; 3,33]; p = 0,860]).

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Ertugliflozin 15 mg gegenüber Placebo bei den Unerwünschte Ereignissen gesamt (RR = 0,95; 95 %-KI: [0,80; 1,13]; p = 0,596).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse traten nur in sehr geringen Fallzahlen auf. Darüber hinaus zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Ertugliflozin 15 mg-Arm und dem Placebo-Arm ([RR = 0,38; 95 %-KI: [0,10; 1,39]; p = 0,139]; [RR = 1,00; 95 %-KI: [0,33; 3,03]; p > 0,999]).

Unerwünschtes Ereignisse gesamt nach SOC und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

Bei keinem unerwünschten Ereignis nach SOC und schwerwiegendem unerwünschten Ereignis nach SOC wurde ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ertugliflozin 5 mg-Arm und dem Placebo-Arm festgestellt.

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

Bei keinem unerwünschten Ereignis nach SOC und schwerwiegendem unerwünschten Ereignis nach SOC wurde ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ertugliflozin 15 mg-Arm und dem Placebo-Arm festgestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Including Rescue Approach, Inzidenz > 0 %) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg		Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Intervention vs. Placebo	
Unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	156	3 (1,9)	.		153	2 (1,3)	1,47 [0,25; 8,68]	0,753
	.		153	0 (0,0)	153	2 (1,3)	0,13 [0,01; 2,16]	0,211
Herzerkrankungen	156	4 (2,6)	.		153	2 (1,3)	1,96 [0,36; 10,55]	0,532
	.		153	2 (1,3)	153	2 (1,3)	1,00 [0,14; 7,01]	> 0,999
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	156	3 (1,9)	.		153	2 (1,3)	1,47 [0,25; 8,68]	0,753
	.		153	1 (0,7)	153	2 (1,3)	0,51 [0,05; 4,95]	0,683
Endokrine Erkrankungen	156	1 (0,6)	.		153	0 (0,0)	7,25 [0,14; 365,36]	0,515
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Augenerkrankungen	156	3 (1,9)	.		153	4 (2,6)	0,74 [0,17; 3,23]	0,769
	.		153	4 (2,6)	153	4 (2,6)	1,00 [0,25; 3,93]	> 0,999
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	156	15 (9,6)	.		153	14 (9,2)	1,05 [0,53; 2,10]	0,909
	.		153	15 (9,8)	153	14 (9,2)	1,07 [0,54; 2,14]	0,906
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	156	4 (2,6)	.		153	7 (4,6)	0,56 [0,17; 1,88]	0,529
	.		153	4 (2,6)	153	7 (4,6)	0,57 [0,17; 1,91]	0,529
Leber- und Gallenerkrankungen	156	2 (1,3)	.		153	2 (1,3)	0,98 [0,14; 6,87]	> 0,999
	.		153	1 (0,7)	153	2 (1,3)	0,51 [0,05; 4,95]	0,683
Erkrankungen des Immunsystems	156	0 (0,0)	.		153	1 (0,7)	0,13 [0,00; 6,69]	0,368
	.		153	0 (0,0)	153	1 (0,7)	0,14 [0,00; 6,82]	0,529
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	156	41 (26,3)	.		153	45 (29,4)	0,89 [0,62; 1,28]	0,565
	.		153	40 (26,1)	153	45 (29,4)	0,89 [0,62; 1,28]	0,562
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	156	7 (4,5)	.		153	6 (3,9)	1,14 [0,39; 3,33]	0,860
	.		153	9 (5,9)	153	6 (3,9)	1,50 [0,55; 4,11]	0,532
Untersuchungen	156	10 (6,4)	.		153	11 (7,2)	0,89 [0,39; 2,04]	0,848
	.		153	12 (7,8)	153	11 (7,2)	1,09 [0,50; 2,40]	0,893

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg		Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Intervention vs. Placebo	
Unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	156	11 (7,1)	.		153	20 (13,1)	0,54 [0,27; 1,09]	0,081
	.		153	10 (6,5)	153	20 (13,1)	0,50 [0,24; 1,03]	0,059
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	156	16 (10,3)	.		153	19 (12,4)	0,83 [0,44; 1,55]	0,577
	.		153	13 (8,5)	153	19 (12,4)	0,68 [0,35; 1,34]	0,286
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	156	3 (1,9)	.		153	3 (2,0)	0,98 [0,20; 4,78]	> 0,999
	.		153	1 (0,7)	153	3 (2,0)	0,36 [0,05; 2,61]	0,376
Erkrankungen des Nervensystems	156	9 (5,8)	.		153	9 (5,9)	0,98 [0,40; 2,40]	> 0,999
	.		153	10 (6,5)	153	9 (5,9)	1,11 [0,46; 2,66]	0,881
Psychiatrische Erkrankungen	156	1 (0,6)	.		153	6 (3,9)	0,23 [0,05; 1,02]	0,055
	.		153	4 (2,6)	153	6 (3,9)	0,67 [0,19; 2,32]	0,562
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	156	5 (3,2)	.		153	7 (4,6)	0,70 [0,23; 2,16]	0,550
	.		153	13 (8,5)	153	7 (4,6)	1,86 [0,76; 4,53]	0,211
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	156	5 (3,2)	.		153	4 (2,6)	1,23 [0,34; 4,48]	0,830
	.		153	4 (2,6)	153	4 (2,6)	1,00 [0,25; 3,93]	> 0,999
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	156	7 (4,5)	.		153	6 (3,9)	1,14 [0,39; 3,33]	0,860
	.		153	2 (1,3)	153	6 (3,9)	0,33 [0,07; 1,63]	0,165
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	156	5 (3,2)	.		153	7 (4,6)	0,70 [0,23; 2,16]	0,550
	.		153	4 (2,6)	153	7 (4,6)	0,57 [0,17; 1,91]	0,529
Gefäßerkrankungen	156	6 (3,8)	.		153	5 (3,3)	1,18 [0,37; 3,78]	0,848
	.		153	2 (1,3)	153	5 (3,3)	0,40 [0,08; 2,03]	0,286

a: Database Lock Date: 13JULI2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT), including rescue approach
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC der Studie VERTIS SITA 2 (Phase A + B, ASaT Including Rescue Approach, Inzidenz > 0 %) – weitere Untersuchungen

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg		Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Intervention vs. Placebo	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Herzerkrankungen	156	2 (1,3)	.		153	1 (0,7)	1,92 [0,20; 18,58]	0,683
	.		153	0 (0,0)	153	1 (0,7)	0,14 [0,00; 6,82]	0,529
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Endokrine Erkrankungen	156	1 (0,6)	.		153	0 (0,0)	7,25 [0,14; 365,36]	0,515
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Augenerkrankungen	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	156	0 (0,0)	.		153	1 (0,7)	0,13 [0,00; 6,69]	0,368
	.		153	0 (0,0)	153	1 (0,7)	0,14 [0,00; 6,82]	0,529
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	156	0 (0,0)	.		153	1 (0,7)	0,13 [0,00; 6,69]	0,368
	.		153	0 (0,0)	153	1 (0,7)	0,14 [0,00; 6,82]	0,529
Leber- und Gallenerkrankungen	156	0 (0,0)	.		153	1 (0,7)	0,13 [0,00; 6,69]	0,368
	.		153	1 (0,7)	153	1 (0,7)	1,00 [0,06; 16,06]	> 0,999
Erkrankungen des Immunsystems	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	156	6 (3,8)	.		153	2 (1,3)	2,94 [0,60; 14,35]	0,172
	.		153	0 (0,0)	153	2 (1,3)	0,13 [0,01; 2,16]	0,211
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	156	1 (0,6)	.		153	0 (0,0)	7,25 [0,14; 365,36]	0,515
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Untersuchungen	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-

VERTIS SITA2[a]	Ertugliflozin 5 mg		Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Intervention vs. Placebo	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	156	2 (1,3)	.		153	1 (0,7)	1,92 [0,20; 18,58]	0,683
	.		153	0 (0,0)	153	1 (0,7)	0,14 [0,00; 6,82]	0,529
Erkrankungen des Nervensystems	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	1 (0,7)	153	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	0,529
Psychiatrische Erkrankungen	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	156	1 (0,6)	.		153	0 (0,0)	7,25 [0,14; 365,36]	0,515
	.		153	1 (0,7)	153	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	0,529
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	156	0 (0,0)	.		153	1 (0,7)	0,13 [0,00; 6,69]	0,368
	.		153	0 (0,0)	153	1 (0,7)	0,14 [0,00; 6,82]	0,529
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	156	0 (0,0)	.		153	0 (0,0)	-	-
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-
Gefäßerkrankungen	156	1 (0,6)	.		153	0 (0,0)	7,25 [0,14; 365,36]	0,515
	.		153	0 (0,0)	153	0 (0,0)	-	-

a: Database Lock Date: 13JULI2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT), including rescue approach
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

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

4.3.2.3.4 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.

Für alle Endpunkte werden folgende Subgruppen analysiert:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- geografische Region (WHO-Stratum A, anderes WHO-Stratum)[15] [8]

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür die Cochran's-Q-Statistik gewählt.

[15] Einteilung der WHO-Mitgliedsländer in Länder mit vergleichbarer Gesundheitsversorgung ausgehend von der Kinder- und Erwachsenensterblichkeit. Das Stratum A umfasst Länder mit niedriger Kinder- und niedriger Erwachsenensterblichkeit und beinhaltet u. a. auch Deutschland.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist unbedingt das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Test bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 48 Testungen durchgeführt. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ist demnach rein statistisch mit etwa zwei falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden null positive Interaktionstests.

Tabelle 4-70: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen	48
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	0
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	2
Quelle: eigene Berechnung durch MSD.	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.2.3.4.1 die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt.

4.3.2.3.4.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Die folgenden beiden Tabellen (Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen aus der Studie VERTIS SITA 2 durchgeführt wurden.

Tabelle 4-71: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie VERTIS SITA 2 (Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo)

VERTIS SITA2[a]	**P-Werte der Interaktionstests: Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo**		
Endpunkte	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Region[b] (WHO Stratum A vs. Rest)**
Mortalität			
Gesamtmortalität	n.c.	n.c.	n.c.
Morbidität			
Veränderung des Körpergewichts	0,553	0,779	0,861
Veränderung des systolischen Blutdrucks	0,538	0,449	0,710
Veränderung des EQ-5D VAS	0,690	0,885	0,986
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	0,136	0,522	0,453
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	0,246	0,322	0,796
Hypoglykämien			
Dokumentierte Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl, ≤ 3.9 mmol/l)	n.c.	n.c.	n.c.
Dokumentierte Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl, ≤ 2.8 mmol/l)	n.c.	n.c.	n.c.
Schwere Hypoglykämien wie im Studienprotokoll präspezifiert	n.c.	n.c.	n.c.
Schwerwiegende Hypoglykämien	n.c.	n.c.	n.c.
Weitere Endpunkte			
Pankreatitis	n.c.	n.c.	n.c.
Schwerwiegende Niereninsuffizienz	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämien	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen	n.c.	0,419	n.c.
Mykotische Genitalinfektionen	0,366	0,469	n.c.
Unerwünsche Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse Gesamt	0,511	0,256	0,597
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,087	0,517	0,642
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n.c.	n.c.	n.c.

a: Database Lock Date: 13JULI2016
b: WHO Stratum A beinhaltet die Tschechische Republik, Finnland, Israel und die Vereinigten Staaten
c: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05
n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten pro Subgruppe und für Binärdaten und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-72: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie VERTIS SITA 2 (Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo) Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)

VERTIS SITA2[a]	**P-Werte der Interaktionstests: Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo**		
Endpunkte	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Region[b] (WHO Stratum A vs. Rest)**
Mortalität			
Gesamtmortalität	n.c.	n.c.	n.c.
Morbidität			
Veränderung des Körpergewichts	0,321	0,524	0,941
Veränderung des systolischen Blutdrucks	0,425	0,762	0,757
Veränderung des EQ-5D VAS	0,159	0,450	0,695
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	0,390	0,757	0,604
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	0,379	0,590	0,611
Hypoglykämien			
Dokumentierte Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl, ≤ 3.9 mmol/l)	n.c.	n.c.	n.c.
Dokumentierte Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl, ≤ 2.8 mmol/l)	n.c.	n.c.	n.c.
Schwere Hypoglykämien wie im Studienprotokoll präspezifiert	n.c.	n.c.	n.c.
Schwerwiegende Hypoglykämien	n.c.	n.c.	n.c.
Weitere Endpunkte			
Pankreatitis	n.c.	n.c.	n.c.
Schwerwiegende Niereninsuffizienz	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämien	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen	0,356	0,388	0,729
Mykotische Genitalinfektionen	0,345	0,574	0,672
Unerwünsche Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse Gesamt	0,714	0,655	0,913
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n.c.	n.c.	n.c.

a: Database Lock Date: 13JULI2016
b: WHO Stratum A beinhaltet die Tschechische Republik, Finnland, Israel und die Vereinigten Staaten
c: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05
n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten pro Subgruppe und für Binärdaten und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization.

Sowohl bei Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo als auch bei Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo wurden keine positiven Interaktionstests beobachtet. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Dossier verzichtet. Zur formalen Vollständigkeit wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dem Dossier dennoch als Quelle beigelegt [40].

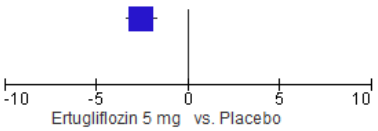
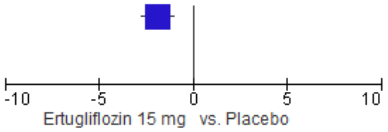
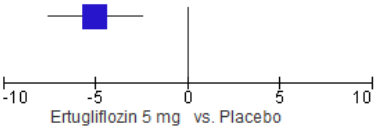
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

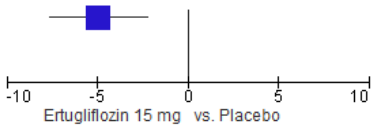
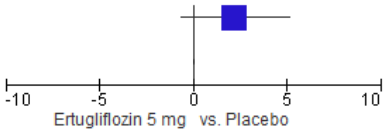
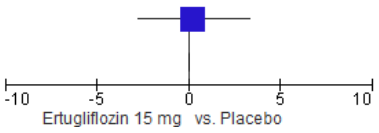
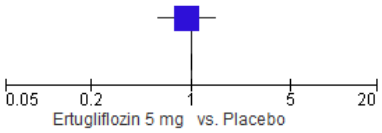
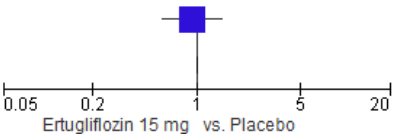
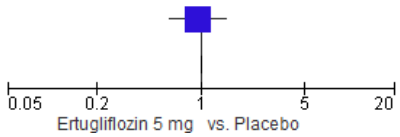
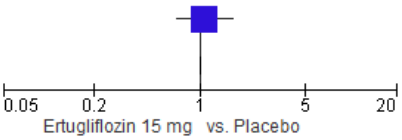
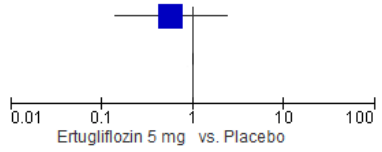
Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische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

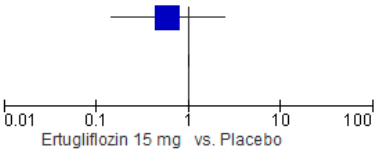
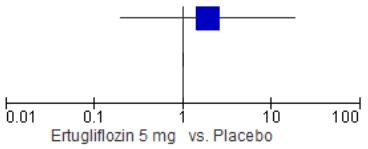
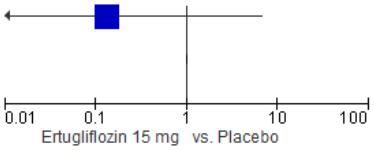
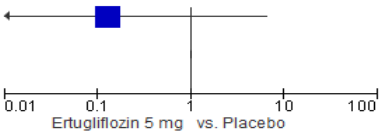
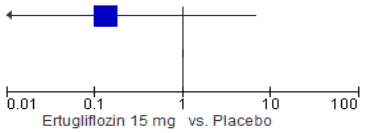
Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

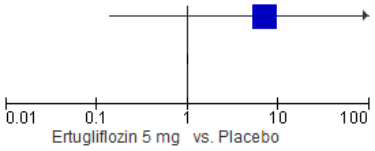
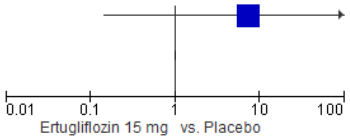
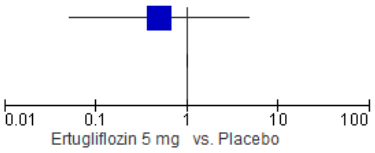
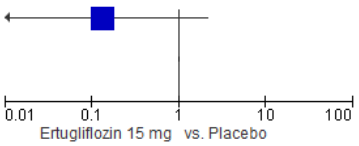
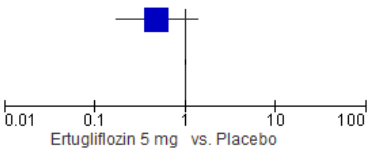
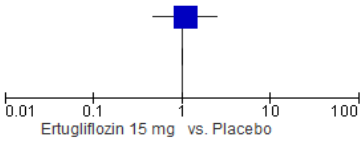
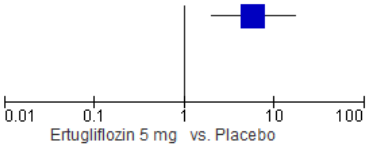
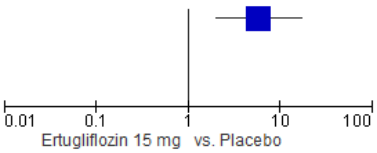
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin 5 mg und 15 mg wurde anhand der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie VERTIS SITA 2 im Vergleich zu Placebo untersucht. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der Studie kurz zusammengefasst (Tabelle 4-73).

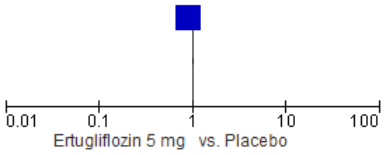
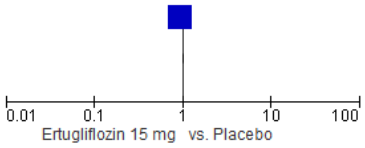
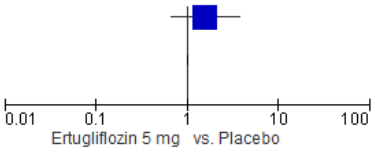
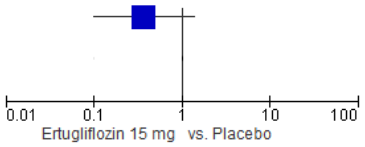
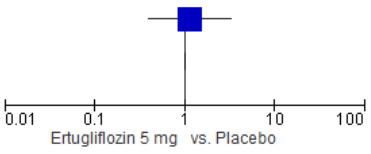
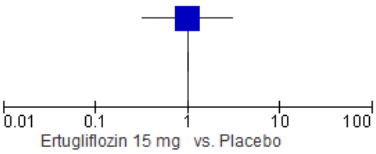
Tabelle 4-73: Übersicht der Ergebnisse der Studie VERTIS SITA2 auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** **Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo** **Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo**	**Grafische Darstellung des medizinischen Nutzens**
Mortalität		
Gesamtmortalität	RR: n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b.	
	RR: n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b.	
Morbidität		
Veränderung des Körpergewichts (in Kilogramm)	LSM: -2,51 [-3,43; -1,59] p < 0,001	
	LSM: -1,88 [-2,81; -0,95] p < 0,001	
Veränderung des systolischen Blutdrucks (in mmHg)	LSM: -4,99 [-7,82; -2,15] p < 0,001	

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** **Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo** **Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo**	**Grafische Darstellung des medizinischen Nutzens**
	LSM: -4,92 [-7,76; -2,07] p < 0,001	
Veränderung der EQ5D VAS	LSM: 2,23 [-0,91; -5,37] p = 0,164	
	LSM: 0,28 [-2,87; 3,43] p = 0,863	
Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 10 Punkte	HR: **0,94** **[0,60; 1,50]** p = **0,804**	
	HR: **0,94** **[0,59; 1,50]** p = **0,804**	
Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts EQ-5D VAS um 7 Punkte	HR: **0,96** **[0,62; 1,50]** p = **0,870**	
	HR: **1,08** **[0,71; 1,66]** p = **0,713**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
nicht vorhanden		
Unerwünschte Ereignisse		
Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutglukose ≤ 70 mg/dl, ≤ 3,9 mmol/l)	RR: 0,59 [0,14; 2,42] p = 0,532	

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** **Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo** **Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo**	**Grafische Darstellung des medizinischen Nutzens**
	RR: 0,60 [0,15; 2,47] p = 0,533	
Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutglukose < 50 mg/dl, < 2,8 mmol/l)	POR: 1,92 [0,20; 18,58] p = 0,683	
	POR: 0,14 [0,00; 6,82] p = 0,529	
Schwere Hypoglykämien	POR: 0,13 [0,00; 6,69] p = 0,368	
	POR: 0,14 [0,00; 6,82] p = 0,529	
Schwerwiegende Hypoglykämien	RR: n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b.	
	RR: n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b.	
Pankreatitis	RR: n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b.	
	RR: n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b.	

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** **Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo** **Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo**	**Grafische Darstellung des medizinischen Nutzens**
Schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege	POR: 7,25 [0,14; 365,36] p = 0,515	
	POR: 7,39 [0,15; 372,38] p = 0,529	
Hypovolämien	POR: 0,50 [0,05; 4,86] p = 0,601	
	POR: 0,13 [0,01; 2,16] p = 0,211	
Harnwegsinfektionen	RR: 0,49 [0,17; 1,40] p = 0,226	
	RR: 1,10 [0,48; 2,51] p = 0,888	
Mykotische Genitalinfektionen	POR: 5,87 [2,01; 17,12] p = 0,001	
	POR: 5,99 [2,05; 17,48] p = 0,001	

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** **Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo** **Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo**	**Grafische Darstellung des medizinischen Nutzens**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR: 0,91 [0,76; 1,09] p = 0,327	
	RR: 0,95 [0,80; 1,13] p = 0,596	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 1,59 [0,68; 3,74] p = 0,288	
	RR: 0,38 [0,10; 1,39] p = 0,139	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,14 [0,39; 3,33] p = 0,860	
	RR: 1,00 [0,33; 3,03] p > 0,999	

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LSM: LS Mittelwert; POR: Peto-Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie VERTIS SITA 2 traten im Auswertungszeitraum von Baseline bis einschließlich 14 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation keine Todesfälle auf.

Morbidität

Veränderung des Körpergewichts

Bezüglich der Analyse der Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 52 ergab sich eine Reduktion des Körpergewichts zwischen Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo und Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo.

- Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo: Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -2,51 (95 %-KI: [-3,43; -0,59]); p < 0,001).
- Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo: Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -1,88 (95 %-KI: [-2,81; -0,95]); p < 0,001).

Veränderung des systolischen Blutdrucks

Bezüglich der Analyse der Veränderung des systolischen Blutdrucks von Baseline zu Woche 52 ergab sich eine Reduktion des systolischen Blutdrucks zwischen Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo und Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo.

- Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo: Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -4,99 (95 %-KI: [-7,82; -2,15]); p < 0,001)
- Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo: Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht -4,92 (95 %-KI: [-7,76; -2,07]); p < 0,001)

Krankheitssymptomatik

Bezüglich der Analyse der Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Woche 52 ergab sich keine Verschlechterung der EQ-5D VAS zwischen Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo und Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo.

- Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo: Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht 2,23 (95 %-KI: [-0,91; 5,37]); p = 0,164)
- Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo: Die Differenz der LS-Mittelwerte entspricht 0,28 (95 %-KI: [-2,87; 3,43]); p =0,863

Bei der Analyse Zeit bis zur Verbesserung um 10 bzw. 7 Punkte war kein signifikanter Unterschied zwischen Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo und Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo vorhanden.

- Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo:
    - Das Hazard Ratio bei 10 Punkten entspricht 0,94 (95 %-KI: [0,60; 1,50]); p = 0,804)
    - Das Hazard Ratio bei 7 Punkten entspricht 0,96 (95 %-KI: [0,62; 1,50]); p = 0,870)
- Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo:
    - Das Hazard Ratio bei 10 Punkten entspricht 0,94 (95 %-KI: [0,59; 1,50]); p = 0,804)
    - Das Hazard Ratio bei 7 Punkten entspricht 1,08 (95 %-KI: [0,71; 1,66]); p = 0,713)

Hypoglykämien

Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien und Schwere Hypoglykämien waren präspezifizierte Endpunkte in der Studie VERTIS SITA 2. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden post hoc aus den unerwünschten Ereignissen extrahiert. Der Auswertungszeitraum erstreckt sich von der Randomisierung bis einschließlich 14 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation.

Hypoglykämien traten in der Studie VERTIS SITA 2 in nur sehr geringen Fallzahlen auf. Hierbei zeigte sich in allen drei Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo und Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo.

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl, ≤ 3,9 mmol/l): RR: 0,59 (95 %-KI: [0,14; 2,42]; p = 0,532)
- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dl, < 2,8 mmol/l): POR: 1,92 (95 %-KI: [0,20; 18,58]; p = 0,683)
- Schwere Hypoglykämien: POR: 0,13 (95 %-KI: [0,00; 6,69]; p = 0,368)
- Es traten keine schwerwiegenden Hypoglykämien auf.

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl, ≤ 3,9mmol/l): RR: 0,60 (95 %-KI: [0,15; 2,47]; p = 0,533)
- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl, < 2,8 mmol/l): POR: 0,15 (95 %-KI: [0,00; 6,82]; p = 0,529)
- Schwere Hypoglykämien: POR: 0,14 (95 %-KI: [0,00; 6,82]; p = 0,529)
- Es traten keine schwerwiegenden Hypoglykämien auf.

Weitere Endpunkte

Der Endpunkt Pankreatitis wurde über eine SMQ abgebildet. Der Endpunkt Schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurde über die gleichnamige SOC operationalisiert. Bei den Hypovolämien, Harnwegsinfektionen und mykotischen Genitalinfektionen handelt es sich um präspezifizierte CMQ.

Bis auf den Endpunkt Mykotische Genitalinfektionen ergaben sich zwischen Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo und Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Mykotischen Genitalinfektionen zeigte sich ein geringerer Nutzen von Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo und Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo.

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

- Es trat keine Pankreatitis auf.
- Schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege: POR: 7,25 (95 %-KI: [0,14; 365,36]; p = 0,515)
- Hypovolämien: POR: 0,50 (95 %-KI: [0,05; 4,86]; p = 0,601)
- Harnwegsinfektionen: RR: 0,49 (95 %-KI: [0,17; 1,40]; p = 0,226)
- Mykotische Genitalinfektionen: POR: 5,87 (95 %-KI: [2,01; 17,12]; p = 0,001)

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

- Es trat keine Pankreatitis auf.
- Schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege: POR: 7,39 (95 %-KI: [0,15; 372,28]; p = 0,529)
- Hypovolämien: POR: 0,13 (95 %-KI: [0,01; 2,16]; p = 0,211)
- Harnwegsinfektionen: RR: 1,10 (95 %-KI: [0,48; 2,51]; p = 0,888)

- Mykotische Genitalinfektionen: POR: 5,99 (95 %-KI: [2,05; 17,48]; p = 0,001)

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung der UE ergibt sich für keine der betrachteten Auswertungen ein signifikanter Unterschied zwischen Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo und Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo.

Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo

- UE gesamt: RR: 0,91 (95 %-KI: [0,76; 1,09]; p = 0,327)
- Schwerwiegende UE: RR: 1,59 (95 %-KI: [0,68; 3,74]; p = 0,288)
- Therapieabbruch wegen UE: RR: 1,14 (95 %-KI: [0,39; 3,33]; p = 0,860)

Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo

- UE gesamt: RR: 0,95 (95 %-KI: [0,80; 1,13]; p = 0,596)
- Schwerwiegende UE: RR: 0,38 (95 %-KI: [0,10; 1,39]; p = 0,139)
- Therapieabbruch wegen UE: RR: 1,00 (95 %-KI: [0,33; 3,03]; p > 0,999)

Zusätzlich erfolgte für UE und SUE eine Aufschlüsselung nach SOC. Sowohl für UE als auch für die SUE ergaben sich hierbei in keiner der untersuchten SOC statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo und Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo.

Kardiovaskuläre Ereignisse

In der vorliegenden Studie wurden kardiovaskuläre Ereignisse erhoben und zur Adjudizierung an ein dafür im Studienprotokoll genau beschriebenes Komitee eingesandt [36]. Die Ergebnisse der Adjudizierung sind bis zum Abschluss der VERTIS CV-Studie für MSD nicht zugänglich [49]. Somit war eine quantitative Auswertung des Endpunktes Adjudizierte kardiovaskuläre Ereignisse nicht möglich.

Für Rückschlüsse zur kardiovaskulären Sicherheit wird an dieser Stelle auf die tabellarische Darstellung der Unerwünschten Ereignisse nach SOC (Tabelle 4-68) sowie der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse nach SOC (Tabelle 4-69) und hier insbesondere auf die SOC „Herzerkrankungen“ und die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ im Ergebnisteil des vorliegenden Dossiermoduls verwiesen. Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse in der SOC „Herzerkrankungen“ sowie in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ traten hierbei nur in sehr geringen Fallzahlen auf.

Abschließende Zusammenfassung

Insgesamt erweist sich Ertugliflozin in den Dosisstärken 5 mg und 15 mg als ein äußerst effektives und sicheres Arzneimittel bei T2DM-Patienten, die durch die Behandlung mit

mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (hier Metformin und Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Ertugliflozin steht ein ausgeglichenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. So kann festgehalten werden, dass die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin bei bestehender Metformin- und Sitagliptin-Therapie gut verträglich war und eine klinisch bedeutsame dauerhafte Reduktion der Blutzuckerkontrolle, des systolischen Blutdrucks und der Reduktion des Körpergewichts gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen bot.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die systematische Suche nach Studien für einen direkten Vergleich der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin bzw. der freien Kombination Ertugliflozin + Sitagliptin mit den vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegten bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin erbrachte keine Treffer.

Die systematische Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich (Anker: Placebo) im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin erbrachten nur die VERTIS SITA 2 Studie (Metformin + Sitagliptin + Ertugliflozin 5 mg/15 mg im Vergleich zu Metformin + Sitagliptin + Placebo). Eine entsprechende Studie mit Insulin, welche einen indirekten Vergleich hätte ermöglichen können, fand sich nicht.

Die VERTIS SITA 2 Studie wird herangezogen, um für Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin zu belegen, dass die Hinzugabe von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo das Körpergewicht bzw. den systolischen Blutdruck senkt und im Allgemeinen gut verträglich ist. Die Therapiesituation in der Studie VERTIS SITA 2 entspricht der Anwendung der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin in der Praxis.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Im folgendem wird das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin bzw. der freien Kombination Ertugliflozin + Sitagliptin mit den vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegten bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin beschrieben.

Senkung des Körpergewichts (VERTIS SITA 2 Studie)

Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin kam es durch die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo rasch zu einer Reduktion des Körpergewichts: -2,51 kg (95 %-KI: [-3,43; -0,59], p < 0,001) unter Ertugliflozin 5 mg bzw. -1,88 kg (95 %-KI: [-2,81; -0,95], p < 0,001) unter Ertugliflozin 15 mg (Abbildung 4-1).

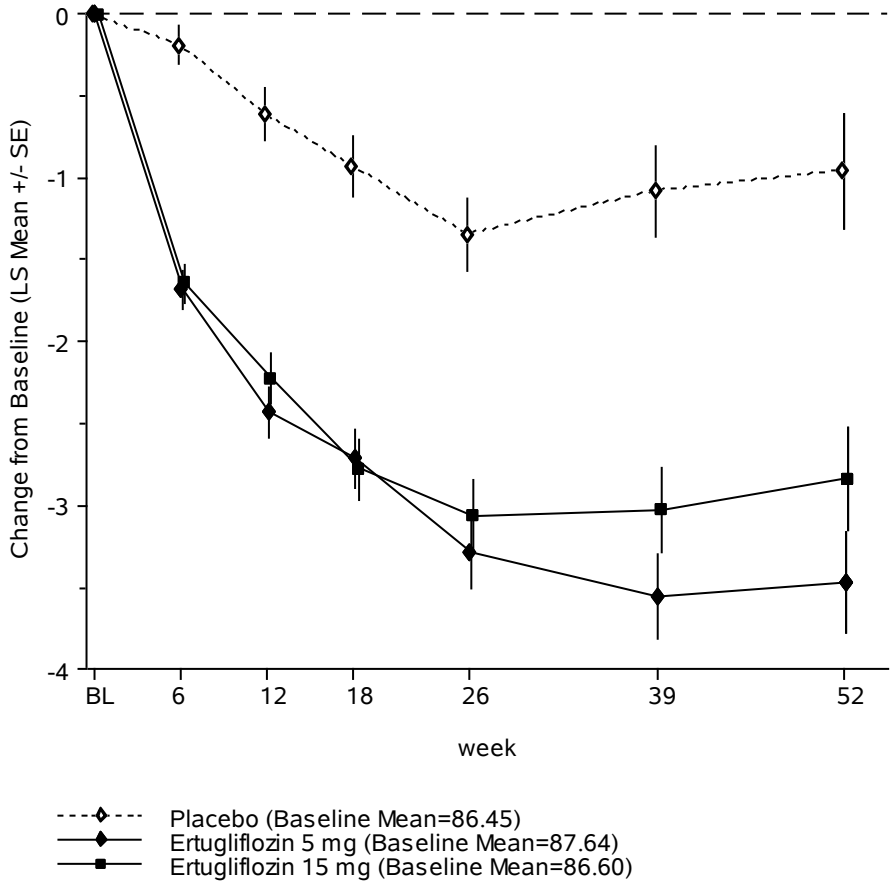


Abbildung 4-19: Reduktion des Körpergewichts (VERTIS SITA 2 Studie)

Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks (VERTIS SITA 2 Studie)

Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin kam es durch die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo zu einer deutlichen Senkung des systolischen Blutdrucks: -4,99 mm Hg (95 %-KI: [-7,82; -2,15]), p < 0,001) unter Ertugliflozin 5 mg bzw. -4,92 mm Hg (95 %-KI: [-7,76; -2,07]), p < 0,001) unter Ertugliflozin 15 mg (Abbildung 4-2). Die Höhe der Senkung des systolischen Blutdrucks in der VERTIS SITA 2 Studie entsprach etwa 50 % des Behandlungseffektes in der *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) Studie (Abschnitt 3.2.2.). Ergebnisse der VERTIS CV-Endpunktstudie werden für Ende 2019 erwartet.

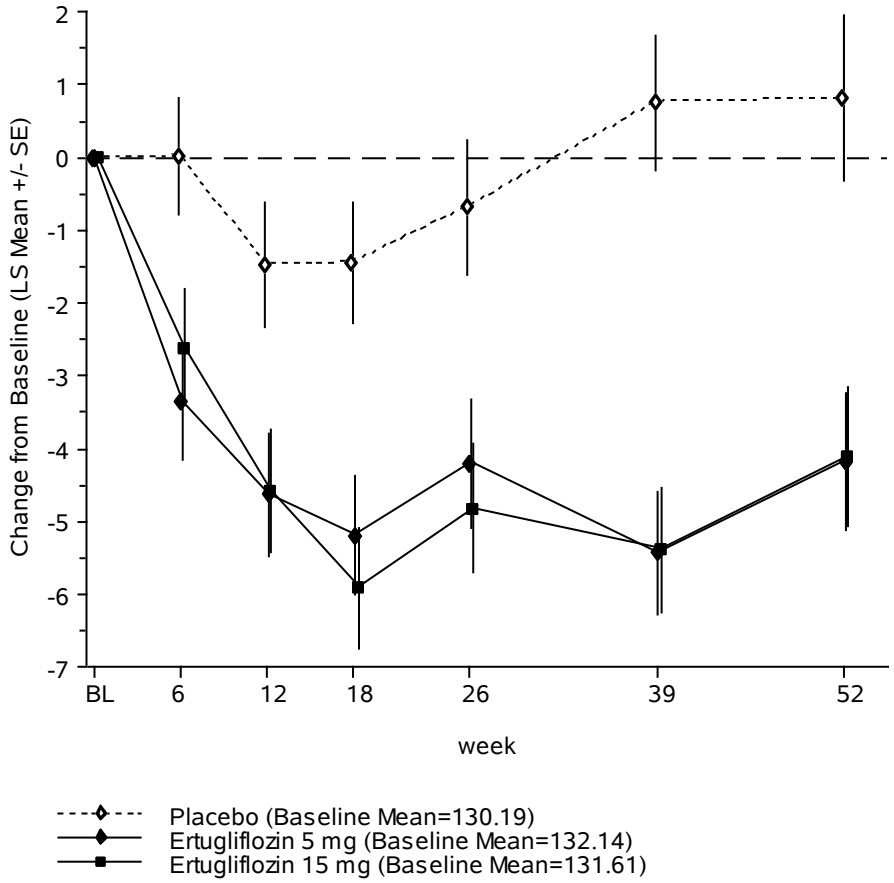


Abbildung 4-20: Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks (VERTIS SITA 2 Studie)

Verträglichkeit (VERTIS SITA 2 Studie)

Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin wurden bei Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo keine Unterschiede bezüglich der folgenden Endpunkte gesehen:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutglukose ≤ 70 mg/dl, ≤ 3,9 mmol/l), trotz einer deutlich stärkeren Blutzuckersenkung im Ertugliflozin 5 mg/15 mg-Arm.
- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutglukose < 50 mg/dl, < 2,8 mmol/l), trotz einer deutlich stärkeren Blutzuckersenkung im Ertugliflozin 5 mg/15 mg-Arm.
- Schwere Hypoglykämien (mit medizinischer oder nicht-medizinischer Fremdhilfe), trotz einer deutlich stärkeren Blutzuckersenkung im Ertugliflozin 5 mg/15 mg-Arm.
- Schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege
- Hypovolämien
- Harnwegsinfektionen
- Studienabbruch aufgrund von Genitalmykosen

Überwiegend milde bis moderate Genitalmykosen waren in der VERTIS SITA 2 Studie im Vergleich zu Placebo häufiger. Genitalmykosen sind eine bekannte Nebenwirkung von SGLT2-Hemmern.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Studien für einen direkten Vergleich der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin bzw. der freien Kombination Ertugliflozin + Sitagliptin mit den vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegten bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin liegen nicht vor.

Dennoch ist es möglich, für Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN® enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann, im Vergleich zu einer Umstellung auf die gewählten zVTs (Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin) einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten:

1. Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin kam es in der Studie VERTIS SITA 2 durch die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo zu einer Reduktion des Körpergewichtes sowie zu einer deutlichen Senkung des systolischen Blutdrucks, in Höhe von etwa 50 % des Behandlungseffektes in der ALLHAT Studie (Modul 3 A Abschnitt 3.2.2.). Dies sind Effekte, welche von Insulin nicht bekannt sind. In Bezug auf die Reduktion des Körpergewichtes sowie in Bezug auf eine deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks resultiert somit ein Vorteil von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Therapie mit Insulin.

2. Überwiegend milde bis moderate Genitalmykosen waren in der VERTIS SITA 2 Studie im Vergleich zu Placebo häufiger, ohne dass es deswegen zu häufigeren Studienabbrüchen kam. Genitalmykosen sind eine bekannte Nebenwirkung von SGLT2-Hemmern. In diesem Punkt resultiert ein Nachteil von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Therapie mit Insulin. Insgesamt belegen die Ergebnisse der Studie VERTIS SITA 2, dass bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo gut verträglich ist. Unerwünschte Ereignisse - über die der Einzelwirkstoffe hinaus - wurden nicht beobachtet.

3. Ein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko ist weder für Sitagliptin noch für Ertugliflozin zu erwarten. Hypoglykämien sind allerdings eine bekannte Nebenwirkung von Insulin. Daraus resultiert ein deutlicher Vorteil von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Therapie mit Insulin.

4. Ebenfalls evident ist, dass der Therapieaufwand unter einer oralen Dreifachkombination, welche Ertugliflozin/Sitagliptin enthält, für Patienten und Ärzte erheblich geringer ist als mit einer insulinbasierten zVT (Injektionstherapie, Blutzuckerselbstkontrollen, Patientenschulung, Überweisung zu Spezialisten, etc.).

5. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin wurde in der *Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin* (TECOS) Studie belegt.

Die Effekte von Ertugliflozin auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität werden in der *Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease* (VERTIS CV) Studie untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie werden Ende 2019 erwartet.

Tabelle 4-74: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu einer Umstellung auf die gewählten zVT (Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin)

Positive Effekte von Ertugliflozin/Sitagliptin	**Negativer Effekt von Ertugliflozin/Sitagliptin**
• Senkung des Körpergewichts *(Insulin: Gewichtssteigerung)* • Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks Etwa 50 % des Behandlungseffektes in der ALLHAT Studie (Modul 3 A Abschnitt 3.2.2.). Ergebnisse der VERTIS CV-Endpunktstudie werden für Ende 2019 erwartet. *(Insulin: Blutdruckneutral)* • Kein intrinsisches Risiko für Hypoglykämien zu erwarten *(Insulin: (Schwere) Hypoglykämien)* • Erheblich geringerer Therapieaufwand für Patienten und Ärzte *(Insulin: Injektionstherapie, Blutzuckerselbstkontrollen, Patientenschulung, Überweisung zu Spezialisten, etc.)*	• Genitalmykosen (Nebenwirkung der SGLT2-Hemmer)

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 0 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 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (**A1**).	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (**A2**).	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (**A3**).	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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.

Im Rahmen des Abschnitts zu den weiteren Untersuchungen wurden von MSD die Ergebnisse der VERTIS SITA 2-Studie zum Nachweis des medizinischen Nutzens dargestellt. Dabei handelt es sich um eine randomisierte klinische Studie und somit um eine Studie der Evidenzstufe 1b.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[16], Molenberghs 2010[17]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[18]) 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

[16] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[17] *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.*
[18] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[19]) 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.

In Rahmen dieses Nutzendossiers werden als Surrogatendpunkte die Veränderung des Körpergewichts sowie Veränderung des systolischen Blutdrucks gegenüber Baseline dargestellt. MSD erachtet die genannten Endpunkte als direkt patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2), weshalb deren Relevanz im Folgenden kurz dargestellt wird.

Veränderung des Körpergewichts

Adipositas ist der bedeutendste Einzelfaktor für die T2DM-Manifestation, da diese die Stoffwechsellage ungünstig beeinflusst und zu einer Progression des Krankheitsbildes beiträgt. Darüber hinaus resultieren abdominale Adipositas sowie Dyslipidämie im Rahmen eines metabolischen Syndroms in einem erhöhten kardiovaskulären Risiko [9]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass eine Gewichtsreduktion zu einem positiven Effekt auf die patientenrelevanten Endpunkte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität führt [9]. Vor diesem Hintergrund empfiehlt es sich, eine zielwertnahe medikamentöse Blutzuckereinstellung bei Typ-2-Diabetikern herbeizuführen [50].

[19] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Auch die deutschen Leitlinien empfehlen eine Gewichtsreduktion bei adipösen T2DM-Patienten, um zu einer Verbesserung der Krankheitssymptomatik und einer Verbesserung oder Risikoverminderung bzgl. Komorbiditäten (z. B. koronarer Herzkrankheit oder erhöhtem Blutdruck) zu gelangen [9, 50]. Die Nationale Versorgungsleitlinie geht in diesem Kontext von einer Gewichtsreduktion um etwa 5 % bei einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m² bzw. um > 10 % bei einem BMI von > 35 kg/m² als Therapieziel aus [9].

Somit sollte ein Hauptziel der medikamentösen Therapie darin bestehen, eine zielwertnahe Blutzuckereinstellung bei Typ 2-Diabetikern herbeizuführen, die keine wesentliche Gewichtszunahme hervorruft [50]. Die American Diabetes Association hat die Empfehlungen zu adipösen Typ 2-Diabetikern im Jahr 2017 aktualisiert. Bei der Auswahl einer Diabetesmedikation für übergewichtige oder gar adipöse Patienten ist die Auswirkung der einzelnen Substanzen auf das Körpergewicht unbedingt zu berücksichtigen [51]. Diese Empfehlungen zur Wirkstoffauswahl im Rahmen einer antidiabetischen Therapie sind entsprechend auch in der Richtlinie zum Disease-Management-Programm für Typ-2-Diabetiker enthalten [52].

Darüber hinaus ist Übergewicht bei T2DM-Patienten mit zahlreichen weiteren Risiken assoziiert. So ist ein wesentlicher Faktor für die Entstehung der Insulinresistenz die Zirkulation von vermehrt vorhandenen Fettsäuren, wie dies bei übergewichtigen Menschen der Fall ist. Diese freien Fettsäuren reduzieren die Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur, indem sie die Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme in die Zellen hemmen [53]. Insulinresistenz gilt als Risikofaktor für eine Vielzahl an metabolischen und kardiovaskulären Störungen (z. B. Dyslipidämie, Bluthochdruck, Glukoseintoleranz und endotheliale Dysfunktion), welche jeweils wiederum einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen [54].

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass es sich bei dem Endpunkt Gewichtsveränderung zu Baseline um einen validen patientenrelevanten Surrogatendpunkt handelt.

Veränderung des systolischen Blutdrucks

Bluthochdruck gilt als einer der zentralen Risikofaktoren für die Entstehung von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, beides zentrale patientenrelevante Endpunkte. Somit sollte eine dauerhafte und langfristige Senkung des Blutdrucks eines der essentiellen Therapieziele bei T2DM-Patienten darstellen.

So führt eine Hypertonie bei T2DM-Patienten zu einem erhöhten Risiko hinsichtlich makrovaskulärer (atherosklerotische Herzkrankheiten) und mikrovaskulärer (z. B. Retinopathie oder Nephropathie) Erkrankungen sowie zu einer erhöhten Mortalität. Medizinische Studien belegen, dass eine Senkung des Blutdrucks sowohl die makro- als auch die mikrovaskuläre Morbidität und Mortalität reduzieren kann [55]. Zur optimalen Einstellung des Blutdrucks gelten allgemein die Referenzwerte für den systolischen Blutdruck (SBP) < 140 mmHg und den diastolischen Blutdruck (DBP) < 90 mmHg. Dabei gilt es jedoch

zu beachten, dass bei Diabetespatienten ein diastolischer Blutdruck zwischen 80 und 85 mmHg angestrebt werden sollte [56].

Hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes Schlaganfall (tödlich und/oder nicht tödlich) wirkt sich bei T2DM-Patienten die Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich positiv aus. Für den ebenfalls patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Senkung des Blutdrucks auf diastolische Zielwerte < 75 bis 80 mmHg im Vergleich zu einer Blutdrucksenkung mit Anstreben eines Standardzielwerts vor [21]. Die Nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt als Therapieziel für T2DM-Patienten einen Wert für den SBP/DPB < 140/80 mmHg [9]. Die gemeinsame Leitlinie der European Society of Hypertension/European Society of Cardiology empfiehlt für Typ 2-Diabetiker eine blutdrucksenkende Behandlung ab einem SBP ≥ 140 mmHg, mit einem Therapieziel für den SBP < 140 mmHg und den DBP < 85 mmHg [57]. Eine Gesamtschau internationaler Leitlinien ergibt jedoch, dass es keinen allgemein gültigen Zielwert für eine Blutdrucksenkungen bei Diabetespatienten gibt, sondern dass die Behandlung patientenindividuell erfolgen sollte.

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

Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus with Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Background Antihyperglycemic Therapy. MK-8835-P001V01. 2016

Publikationen

Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, Amorin G, Johnson J, Hille D, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA 2 placebo-controlled randomized study. Diabetes Obes Metab. 2017. Epub 2017/09/19.

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov. NCT02036515 - Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA 2). 2017. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02036515?term=02036515&rank=1. [Zugriff am: 16.03.2018]

EU Clinical Trial Register (EU-CTR). 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 Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. 2017. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003697-26/BG. [Zugriff am: 16.03.2018]

WHO International Clinical Trial Registry Platform (WHO-ICTRP). NCT02036515 – Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA 2). 2017. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515. [Zugriff am: 16.03.2018]

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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation STEGLUJAN (Ertugliflozin/Sitagliptin). Stand: März. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgesprach gemaB § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-8-202 Ertugliflozin/Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2016-B-202, Ertugliflozin/Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. 2017.
4. Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. Epub 2016/06/14.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28. Epub 2015/09/18.
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. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
8. World Health Organization (WHO). The World Health Report 2003 - Shaping the Future. 2003.
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.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 28. März 2018. 2018.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
12. Kahm K, Laxy M, Schneider U, Rogowski WH, Lhachimi SK, Holle R. Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany. Diabetes Care. 2018. Epub 2018/01/20.
13. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2012;8:228-36.
14. 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. 2010.
15. Bogelund M, Vilsboll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark -

a discrete choice experiment. Curr Med Res Opin. 2011;27(11):2175-83. Epub 2011/10/11.
16. 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 Obes Metab. 2013;15(9):802-9. Epub 2013/03/08.
17. 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(7):1251-65. Epub 2007/07/20.
18. Mohamed AF, Zhang J, Johnson FR, Lomon ID, 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 Metab. 2013;39(5):397-403. Epub 2013/07/25.
19. Hunger M, Schunk M, Meisinger C, Peters A, Holle R. Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D health utilities in individuals with type 2 diabetes: evidence from the population-based KORA studies. J Diabetes Complications. 2012;26(5):413-8. Epub 2012/06/16.
20. Pan CW, Sun HP, Wang X, Ma Q, Xu Y, Luo N, et al. The EQ-5D-5L index score is more discriminative than the EQ-5D-3L index score in diabetes patients. Qual Life Res. 2015;24(7):1767-74. Epub 2014/12/30.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report - Nutzenbewertung einer lang-fristigen Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus. 2013.
22. Rabin R, de Charro F. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33:337-43.
23. EuroQoL Group. EQ-5D Terminology. 2017.
24. Giorda CB, Rossi MC, Ozzello O, Gentile S, Aglialoro A, Chiambretti A, et al. Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and nationwide projections. Results of the HYPOS-1 study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27(3):209-16. Epub 2016/12/27.
25. Kreider KE, Pereira K, Padilla BI. Practical Approaches to Diagnosing, Treating and Preventing Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Ther. 2017;8:1427–35.
26. Shaefer C, Hinnen D, Sadler C. Hypoglycemia and diabetes: increased need for awareness. Curr Med Res Opin. 2016;32(9):1479-86. Epub 2016/03/10.
27. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:135. Epub 2013/09/24.
28. Lee AK, Warren B, Lee CJ, McEvoy JW, Matsushita K, Huang ES, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(1):104-11. Epub 2017/11/12.
29. Shi L, Shao H, Zhao Y, Thomas NA. Is hypoglycemia fear independently associated with health-related quality of life? Health Qual Life Outcomes. 2014;12:167. Epub 2014/12/01.
30. Meneghini LF, Lee LK, Gupta S, Preblick R. Association of hypoglycaemia severity with clinical, patient-reported and economic outcomes in US patients with type 2 diabetes using basal insulin. Diabetes Obes Metab. 2018. Epub 2018/01/10.
31. Holstein A. Hypoglykämie - Wie kann dieser Notfall verhindert werden? MMW-Fortschr Med. 2012;8/2012(154. Jg.).

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. 2013.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 2013.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. 2015.
35. 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. 2015.
36. Merck Sharp & Dohme Corp. 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 Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. MK-8835-P006V01. 2017.
37. Mehrotra DV, Chan IS, Berger RL. A cautionary note on exact unconditional inference for a difference between two independent binomial proportions. Biometrics. 2003;59(2):441-50. Epub 2003/08/21.
38. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal Data Analysis of Continuous and Discrete Responses for Pre-Post Designs. Sankhyā: The Indian Journal of Statistics. 2000;Series B (1960-2002), 62(1):134-48.
39. Efron B. The Efficiency of Cox's Likelihood Function for Censored Data. Journal of the American Statistical Association. 1977;72(359):557-65.
40. MSD SHARP & DOHME GMBH. Ertugliflozin (MK-8835) Type 2 Diabetes Mellitus HTA Submission Germany - Protocol 006b Efficacy Endpoints and Adverse Events – Subgroup Report. 2018.
41. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials - EMA/CHMP/539146/2013. 2014.
42. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004.
43. ClinicalTrials.gov. NCT02036515 - Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). 2017. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02036515?term=02036515&rank=1. [Zugriff am: 16.03.2018]
44. EU Clinical Trial Register (EU-CTR). 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 Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. 2017. Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003697-26/BG. [Zugriff am: 16.03.2018]
45. WHO International Clinical Trial Registry Platform (WHO-ICTRP). NCT02036515 - Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). 2017. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515. [Zugriff am: 16.03.2018]
46. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, Amorin G, Johnson J, Hille D, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. Diabetes Obes Metab. 2017. Epub 2017/09/19.
47. Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus with Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Background Antihyperglycemic Therapy. MK-8835-P001V01. 2016.
48. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70. Epub 2007/12/25.
49. MSD Sharp & Dohme GmbH. Stellungnahme zur Verfügbarkeit der Daten des Endpunkts Adjudizierte kardiovaskuläre Morbidität. 2018.
50. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2 - Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie. 2009;4:32–64.
51. American Diabetes A. 6. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2016;39 Suppl 1:S47-51. Epub 2015/12/24.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation). 2016.
53. Aganović I, Dušek T. 1. Pathophysiology of Metabolic Syndrome. In: Department of Internal Medicine DoE, University Hospital Center Zagreb, Croatia (Hrsg.). Pathophysiology of Metabolic Syndrome2007.
54. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia. 2010;53(7):1270-87. Epub 2010/04/03.
55. Kai H. Blood pressure management in patients with type 2 diabetes mellitus. Hypertens Res. 2017;40(8):721-9. Epub 2017/04/28.
56. Kintscher U, Böhm M, Goss F, Kolloch R, Kreutz R, Schmieder R, et al. Kommentar zur 2013-ESH/ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie. Kardiologe. 2017;8:223-30.
57. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219. Epub 2013/06/19.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle 20] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1.686
3	Repaglinide/	2.118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1.069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2.854
7	or/1-6	3.467
8	Diabetes mellitus/	224.164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91.081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379.777

[20] 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.

11	or/8-10	454.517
12	(random* or double-blind*).tw.	650.136
13	placebo*.mp.	243.550
14	or/12-13	773.621
15	and/7,11,14	719

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE (Embase Classic+Embase 1947 to 2018 March 01)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.03.2018
Zeitsegment	1947 bis 01. März 2018
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [7] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	847.117
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	206.766
3	diabet*.mp.	1.001.884
4	t2d*.mp.	39.433
5	niddm.mp.	8.144
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.007.629
7	sitagliptin*.mp.	7.002
8	januvia*.mp.	780
9	janumet*.mp.	183
10	"mk 0431".mp.	181
11	mk-0431.mp.	181
12	mk0431.mp.	6
13	xelevia*.mp.	32
14	velmetia*.mp.	23
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	7.023
16	ertugliflozin*.mp.	139
17	"PF 04971729".mp.	30
18	PF04971729.mp.	4
19	PF-04971729.mp.	30
20	"mk 8835".mp.	3
21	mk-8835.mp.	3
22	mk8835.mp.	0
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	149
24	6 and 15 and 23	63
25	random*.tw.	1.283.967
26	placebo*.mp.	417.313
27	double-blind*.tw.	190.054
28	25 or 26 or 27	1.534.008
29	24 and 28	44

Datenbankname	MEDLINE (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.03.2018
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [7] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	377.258
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	111.746
3	diabet*.mp.	600.566
4	t2d*.mp.	20.658
5	niddm.mp.	6.894
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	602.643
7	sitagliptin*.mp.	1.943
8	januvia*.mp.	48
9	janumet*.mp.	12
10	"mk 0431".mp.	18
11	mk-0431.mp.	18
12	mk0431.mp.	5
13	xelevia*.mp.	2
14	velmetia*.mp.	0
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.948
16	ertugliflozin*.mp.	22
17	"PF 04971729".mp.	6
18	PF04971729.mp.	0
19	PF-04971729.mp.	6
20	"mk 8835".mp.	0
21	mk-8835.mp.	0
22	mk8835.mp.	0
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	24
24	6 and 15 and 23	6
25	randomized controlled trial.pt.	454.746
26	randomized.mp.	728.674
27	placebo.mp.	192.890
28	25 or 26 or 27	786.575
29	24 and 28	4

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2018)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.03.2018
Zeitsegment	1991 bis Januar 2018
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	18.912
2	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	10.888
3	diabet*.mp.	51.127
4	t2d*.mp.	4.266
5	niddm.mp.	990
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	51.355
7	sitagliptin*.mp.	820
8	januvia*.mp.	7
9	janumet*.mp.	2
10	"mk 0431".mp.	6
11	mk-0431.mp.	6
12	mk0431.mp.	0
13	xelevia*.mp.	0
14	velmetia*.mp.	0
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	820
16	ertugliflozin*.mp.	23
17	"PF 04971729".mp.	3
18	PF04971729.mp.	2
19	PF-04971729.mp.	3
20	"mk 8835".mp.	0
21	mk-8835.mp.	0
22	mk8835.mp.	0
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	28
24	6 and 15 and 23	10

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE (Embase Classic+Embase 1947 to 2018 March 01)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.03.2018
Zeitsegment	1947 bis 01. März 2018
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [7] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	847.117
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	206.766
3	diabet*.mp.	1.001.884
4	t2d*.mp.	39.433
5	niddm.mp.	8.144
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.007.629
7	sitagliptin*.mp.	7.002
8	januvia*.mp.	780
9	janumet*.mp.	183
10	"mk 0431".mp.	181
11	mk-0431.mp.	181
12	mk0431.mp.	6
13	xelevia*.mp.	32
14	velmetia*.mp.	23
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	7.023
16	ertugliflozin*.mp.	139
17	"PF 04971729".mp.	30
18	PF04971729.mp.	4
19	PF-04971729.mp.	30
20	"mk 8835".mp.	3
21	mk-8835.mp.	3
22	mk8835.mp.	0
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	149
24	6 and 15 and 23	63
25	random*.tw.	1.283.967
26	placebo*.mp.	417.313
27	double-blind*.tw.	190.054
28	25 or 26 or 27	1.534.008

29	24 and 28	44

Datenbankname	MEDLINE (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.03.2018
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [7] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	377.258
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	111.746
3	diabet*.mp.	600.566
4	t2d*.mp.	20.658
5	niddm.mp.	6.894
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	602.643
7	sitagliptin*.mp.	1.943
8	januvia*.mp.	48
9	janumet*.mp.	12
10	"mk 0431".mp.	18
11	mk-0431.mp.	18
12	mk0431.mp.	5
13	xelevia*.mp.	2
14	velmetia*.mp.	0
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.948
16	ertugliflozin*.mp.	22
17	"PF 04971729".mp.	6
18	PF04971729.mp.	0
19	PF-04971729.mp.	6
20	"mk 8835".mp.	0
21	mk-8835.mp.	0
22	mk8835.mp.	0
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	24
24	6 and 15 and 23	6
25	randomized controlled trial.pt.	454.746
26	randomized.mp.	728.674
27	placebo.mp.	192.890
28	25 or 26 or 27	786.575
29	24 and 28	4

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2018)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.03.2018
Zeitsegment	1991 bis Januar 2018
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	18.912
2	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	10.888
3	diabet*.mp.	51.127
4	t2d*.mp.	4.266
5	niddm.mp.	990
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	51.355
7	sitagliptin*.mp.	820
8	januvia*.mp.	7
9	janumet*.mp.	2
10	"mk 0431".mp.	6
11	mk-0431.mp.	6
12	mk0431.mp.	0
13	xelevia*.mp.	0
14	velmetia*.mp.	0
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	820
16	ertugliflozin*.mp.	23
17	"PF 04971729".mp.	3
18	PF04971729.mp.	2
19	PF-04971729.mp.	3
20	"mk 8835".mp.	0
21	mk-8835.mp.	0
22	mk8835.mp.	0
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	28
24	6 and 15 and 23	10

RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	EMBASE (Embase Classic+Embase 1947 to 2018 March 01)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.03.2018
Zeitsegment	1947 bis 01. März 2018
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [7] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	847.117
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	206.766
3	diabet*.mp.	1.001.884
4	t2d*.mp.	39.433
5	niddm.mp.	8.144
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.007.629
7	sitagliptin*.mp.	7.002
8	januvia*.mp.	780
9	janumet*.mp.	183
10	xelevia*.mp.	32
11	velmetia*.mp.	23
12	"mk 0431".mp.	181
13	mk-0431.mp.	181
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	7.023
15	6 and 14	6.198
16	random*.tw.	1.283.967
17	placebo*.mp.	417.313
18	double-blind*.tw.	190.054
19	16 or 17 or 18	1.534.008
20	15 and 19	2.421

Datenbankname	MEDLINE (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.03.2018
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [7] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	377.258
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	111.746
3	diabet*.mp.	600.566
4	t2d*.mp.	20.658
5	niddm.mp.	6.894
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	602.643
7	sitagliptin*.mp.	1.943
8	januvia*.mp.	48
9	janumet*.mp.	12
10	xelevia*.mp.	2
11	velmetia*.mp.	0
12	"mk 0431".mp.	18
13	mk-0431.mp.	18
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.948
15	6 and 14	1.660
16	randomized controlled trial.pt.	454.746
17	randomized.mp.	728.674
18	placebo.mp.	192.890
19	16 or 17 or 18	786.575
20	15 and 19	613

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2018)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.03.2018	
Zeitsegment	1991 bis Januar 2018	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	18.912
2	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	10.888
3	diabet*.mp.	51.127
4	t2d*.mp.	4.266
5	niddm.mp.	990
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	51.355
7	sitagliptin*.mp.	820
8	januvia*.mp.	7
9	janumet*.mp.	2
10	xelevia*.mp.	0
11	velmetia*.mp.	0
12	"mk 0431".mp.	6
13	mk-0431.mp.	6
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	820
15	6 and 14	775

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	Ertugliflozin OR PF-04971729 OR MK-8835 [Intervention]
Treffer	21

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	Ertugliflozin OR PF-04971729 OR MK-8835
Treffer	23

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	("Ertugliflozin" OR "PF-04971729" OR "MK-8835") [search query]
Treffer	8

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	?Ertugliflozin? [Textfelder] ODER ?PF-04971729? [Textfelder] ODER ?MK-8835? [Textfelder]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	Ertugliflozin OR PF-04971729 OR MK-8835 [Intervention]
Treffer	21

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	Ertugliflozin OR PF-04971729 OR MK-8835
Treffer	23

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	("Ertugliflozin" OR "PF-04971729" OR "MK-8835") [search query]
Treffer	8

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	?Ertugliflozin? [Textfelder] ODER ?PF-04971729? [Textfelder] ODER ?MK-8835? [Textfelder]
Treffer	0

RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	Diabetes [Conditions] AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR Xelevia OR Velmetia OR MK-0431 [Interventions]
Treffer	387

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	Diabetes AND Sitagliptin OR Januvia Diabetes AND Janumet OR MK-0431 Diabetes AND Xelevia OR Velmetia
Treffer	724

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	(Diabetes) AND ("Sitagliptin" OR "Januvia" OR "Janumet" OR "MK-0431" OR "Xelevia" OR "Velmetia") [search query]
Treffer	135

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	02.03.2018
Suchstrategie	?Sitagliptin? [Textfelder] ODER ?Januvia? [Textfelder] ODER ?Janumet? [Textfelder] ODER ?MK-0431? [Textfelder] ODER ?Xelevia? [Textfelder] ODER ?Velmetia? [Textfelder] UND ?Diabetes? [Textfelder]
Treffer	44

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

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Monami, M.; Dicembrini, I.Mannucci, E.. 2017. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetologica, 54(1): 19-36	Nicht E3 Vergleichsintervention
2	Monami, M.; Nreu, B.; Zannoni, S.; Lualdi, C.Mannucci, E.. 2017. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetes Research and Clinical Practice, 130: 53-60	Nicht E3 Vergleichsintervention
3	Vasilakou, D.; Karagiannis, T.; Athanasiadou, E.; Mainou, M.; Liakos, A.; Bekiari, E.; Sarigianni, M.; Matthews, D. R.Tsapas, A.. 2013. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Annals of Internal Medicine, 159(4): 262-274	Nicht E1 Patientenpopulation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	de Wit, H. M.; te Groen, M.; Rovers, M. M.Tack, C. J.. 2016. The placebo response of injectable GLP-1 receptor agonists vs. oral DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Clinical Pharmacology, : 301-314	Nicht E3 Vergleichsintervention
2	Monami, M.; Dicembrini, I.Mannucci, E.. 2017. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetologica, 54(1): 19-36	Nicht E3 Vergleichsintervention
3	Monami, M.; Nreu, B.; Zannoni, S.; Lualdi, C.Mannucci, E.. 2017. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetes Research and Clinical Practice, 130: 53-60	Nicht E3 Vergleichsintervention
4	Vasilakou, D.; Karagiannis, T.; Athanasiadou, E.; Mainou, M.; Liakos, A.; Bekiari, E.; Sarigianni, M.; Matthews, D. R.Tsapas, A.. 2013. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Annals of Internal Medicine, 159(4): 262-274	Nicht E1 Patientenpopulation

RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Agarwal, S.; Parashar, A.Menon, V.. 2014. Meta-analysis of the cardiovascular outcomes with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: Validation of the current FDA mandate. American Journal of Cardiovascular Drugs, 14(3): 191-207	Nicht E3 Vergleichsintervention
2	Amori, R. E.; Lau, J.Pittas, A. G.. 2007. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. Journal of the American Medical Association, 298(2): 194-206	Nicht E3 Vergleichsintervention
3	Anderson, J. E.; Wright, E. E.Shaefer, C. F.. 2017. Empagliflozin: Role in Treatment Options for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Therapy, 8(1): 33-53	Nicht E3 Vergleichsintervention
4	Anyanwagu, U.; Mamza, J.; Donnelly, R.Idris, I.. 2016. Comparison of cardiovascular and metabolic outcomes in people with type 2 diabetes on insulin versus non-insulin glucose-lowering therapies (GLTs): A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Diabetes Research and Clinical Practice, 121: 69-85	Nicht E3 Vergleichsintervention
5	Aroda, V. R.; Henry, R. R.; Han, J.; Huang, W.; DeYoung, M. B.; Darsow, T.Hoogwerf, B. J.. 2012. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clinical Therapeutics, 34(6): 1247-1258.e22	Nicht E2 Prüfintervention
6	Arturi, F.; Succurro, E.; Miceli, S.; Cloro, C.; Ruffo, M.; Maio, R.; Perticone, M.; Sesti, G.Perticone, F.. 2016. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. Endocrine, 09: 09	Nicht E1 Patientenpopulation
7	Aschner, P.; Chan, J.; Owens, D. R.; Picard, S.; Wang, E.; Dain, M. P.; Pilorget, V.; Echtay, A.Fonseca, V.. 2012. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): A multicentre, randomised open-label trial. The Lancet, 379(9833): 2262-2269	Nicht E1 Patientenpopulation
8	Baptista, A.; Teixeira, I.; Romano, S.; Carneiro, A. V.Perelman, J.. 2016. The place of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of diabetes type 2: a systematic review of cost-effectiveness studies. European Journal of Health Economics, : 1-29	Nicht E3 Vergleichsintervention
9	Bethel, M. A.; Green, J. B.; Milton, J.; Tajar, A.; Engel, S. S.; Califf, R. M.; Holman, R. R.; Armstrong, P. W.; Buse, J. B.; Josse, R. G.; Kaufman, K.; Koglin, J.; Korn, S.; Lachin, J. M.; McGuire, D. K.; Standl, E.; Stein, P.;	Nicht E1 Patientenpopulation

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Suryawanshi, S.Van de Werf, F.. 2015. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(4): 395-402	
10	Bruhn, D.; Martin, A. A.; Tavares, R.; Hunt, B.Pollock, R. F.. 2016. Cost-utility of albiglutide versus insulin lispro, insulin glargine, and sitagliptin for the treatment of type 2 diabetes in the US. Journal of Medical Economics, 19(7): 672-683	Nicht E3 Vergleichsintervention
11	Buse, J. B.; Bethel, M. A.; Green, J. B.; Stevens, S. R.; Lokhnygina, Y.; Aschner, P.; Grado, C. R.; Tankova, T.; Wainstein, J.; Josse, R.; Lachin, J. M.; Engel, S. S.; Patel, K.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2017. Pancreatic safety of sitagliptin in the TECOS study. Diabetes Care, 40(2): 164-170	Nicht E1 Patientenpopulation
12	Cheng, D.; Fei, Y.; Liu, Y.; Li, J.; Chen, Y.; Wang, X.Wang, N.. 2014. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus patients with moderate to severe renal impairment: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 9 (10) (no pagination)(e111543)	Nicht E3 Vergleichsintervention
13	Cheng, J. W. M.; Badreldin, H. A.; Patel, D. K.Bhatt, S. H.. 2017. Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. Current Medical Research and Opinion, 33(6): 985-992	Nicht E2 Prüfintervention
14	Chien, M. N.; Lee, C. C.; Chen, W. C.; Liu, S. C.; Leung, C. H.Wang, C. H.. 2011. Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan. International Journal of Gerontology, 5(2): 103-106	Nicht E1 Patientenpopulation
15	Cornel, J. H.; Bakris, G. L.; Stevens, S. R.; Alvarsson, M.; Bax, W. A.; Chuang, L. M.; Engel, S. S.; Lopes, R. D.; McGuire, D. K.; Riefflin, A.; Rodbard, H. W.; Sinay, I.; Tankova, T.; Wainstein, J.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2016. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Outcomes from TECOS. Diabetes Care, 39(12): 2304-2310	Nicht E1 Patientenpopulation
16	Craddy, P.; Palin, H. J.Johnson, K. I.. 2014. Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison. Diabetes Therapy, 5(1): 1-41	Nicht E2 Prüfintervention
17	Derosa, G.; Ragonesi, P. D.; Fogari, E.; Cicero, A. F.;	Nicht E3

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Bianchi, L.; Bonaventura, A.; Romano, D.Maffioli, P.. 2014. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation. Fundamental & clinical pharmacology, 28(2): 221-9	Vergleichsintervention
18	Devi, R.; Mali, G.; Chakraborty, I.; Unnikrishnan, M. K.Abdulsalim, S.. 2017. Efficacy and safety of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Postgraduate Medicine, 129(3): 382-392	Nicht E2 Prüfintervention
19	Engel, S. S.; Suryawanshi, S.; Stevens, S. R.; Josse, R. G.; Cornel, J. H.; Jakuboniene, N.; Riefflin, A.; Tankova, T.; Wainstein, J.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2017. Safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: Outcomes from TECOS. Diabetes, Obesity and Metabolism.,	Nicht E1 Patientenpopulation
20	Fan, M.; Li, Y.Zhang, S.. 2016. Effects of sitagliptin on lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized clinical trials. Medicine (United States), 95 (2) (no pagination)(e2386)	Nicht E3 Vergleichsintervention
21	Fang, H. J.; Zhou, Y. H.; Tian, Y. J.; Du, H. Y.; Sun, Y. X.Zhong, L. Y.. 2016. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. International Journal of Cardiology, 218: 50-58	Nicht E3 Vergleichsintervention
22	Fass, A. D.Gershman, J. A.. 2013. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin. Advances in Therapy, 30(4): 337-353	Nicht E3 Vergleichsintervention
23	Fitchett, D.. 2015. Cardiovascular safety of current and emerging glucose-lowering therapies. Canadian Journal of Diabetes, 39(5 Supplement 5): S176-S182	Nicht E2 Prüfintervention
24	Frandsen, C. S. S.Madsbad, S.. 2014. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as an add-on to insulin treatment in patients with type 2 diabetes: A review. Diabetic Medicine, 31(11): 1293-1300	Nicht E2 Prüfintervention
25	Gagliardino, J. J.; Santoro, S.; Arellano, S.Di Girolamo, G.. 2008. New treatments for type 2 diabetes mellitus: Combined therapy with sitagliptin. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 9(9): 1495-1507	Nicht E5 Studientyp
26	Giampietro, O.; Giampietro, C.; Bartola, L. D.; Masoni, M. C.Matteucci, E.. 2013. Sitagliptin as add-on therapy in	Nicht E1 Patientenpopulation

#	Quelle	Ausschlussgrund
	insulin deficiency: biomarkers of therapeutic efficacy respond differently in type 1 and type 2 diabetes. Drug design, development and therapy, 7: 99-104	
27	Green, J. B.; Bethel, M. A.; Armstrong, P. W.; Buse, J. B.; Engel, S. S.; Garg, J.; Josse, R.; Kaufman, K. D.; Koglin, J.; Korn, S.; Lachin, J. M.; McGuire, D. K.; Pencina, M. J.; Standl, E.; Stein, P. P.; Suryawanshi, S.; Van De Werf, F.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2015. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 373(3): 232-242	Nicht E1 Patientenpopulation
28	Green, J. B.; Bethel, M. A.; Paul, S. K.; Ring, A.; Kaufman, K. D.; Shapiro, D. R.; Califf, R. M.Holman, R. R.. 2013. 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, 166(6): 983-989.e7	Nicht E1 Patientenpopulation
29	Guthrie, R. M.. 2015. Clinical use of dipeptidyl peptidase-4 and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in combination therapy for type 2 diabetes mellitus. Postgraduate Medicine, 127(5): 463-479	Nicht E2 Prüfintervention
30	Heller, S. R.; Pratley, R. E.; Sinclair, A.; Festa, A.; Kiljanski, J.; Brusko, C. S.; Duan, R.Heine, R. J.. 2018. Glycaemic outcomes of an Individualized treatMent aPproach for oldER vulnerable patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus (IMPERIUM). Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(1): 148-156	Nicht E7 Publikationstyp
31	Hollander, P.; Raslova, K.; SkjOth, T. V.; Rastam, J.Liutkus, J. F.. 2011. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: The TRANSITION randomized controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(3): 268-275	Nicht E1 Patientenpopulation
32	Ji, M.; Xia, L.; Cao, J.Zou, D.. 2016. Sitagliptin/Metformin versus insulin glargine combined with metformin in obese subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. Medicine (United States), 95 (11) (no pagination)(e2961)	Nicht E1 Patientenpopulation
33	Kamiya, H.. 2017. A systematic review of the benefits and harms of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for chronic kidney disease. Hemodialysis International, 21(1): 72-83	Nicht E3 Vergleichsintervention
34	Kaneko, M.Narukawa, M.. 2016. Meta-analysis of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice, 116: 171-182	Nicht E2 Prüfintervention

#	Quelle	Ausschlussgrund
35	Karagiannis, T.; Paschos, P.; Paletas, K.; Matthews, D. R.Tsapas, A.. 2012. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. BMJ (Online), 344(7850): 17	Nicht E3 Vergleichsintervention
36	Katakami, N.; Mita, T.; Irie, Y.; Takahara, M.; Matsuoka, T. A.; Gosho, M.; Watada, H.Shimomura, I.. 2018. Effect of sitagliptin on tissue characteristics of the carotid wall in patients with type 2 diabetes: A post hoc sub-analysis of the sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE). Cardiovascular Diabetology, 17 (1) (no pagination)(24)	Nicht E1 Patientenpopulation
37	Kawalec, P.; Mikrut, A.Lopuch, S.. 2014. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 30(4): 269-283	Nicht E1 Patientenpopulation
38	Kedia, R.; Kulkarni, S.; Ross, M.Shivaswamy, V.. 2016. Spotlight on empagliflozin/metformin fixed-dose combination for the treatment of type 2 diabetes: A systematic review. Patient Preference and Adherence, 10: 1999-2006	Nicht E1 Patientenpopulation
39	Kongwatcharapong, J.; Dilokthornsakul, P.; Nathisuwan, S.; Phrommintikul, A.Chaiyakunapruk, N.. 2016. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. International Journal of Cardiology, 211: 88-95	Nicht E3 Vergleichsintervention
40	Li, L.; Li, S.; Deng, K.; Liu, J.; Vandvik, P. O.; Zhao, P.; Zhang, L.; Shen, J.; Bala, M. M.; Sohani, Z. N.; Wong, E.; Busse, J. W.; Ebrahim, S.; Malaga, G.; Rios, L. P.; Wang, Y.; Chen, Q.; Guyatt, G. H.Sun, X.. 2016. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ (Online), 352 (no pagination)(i610)	Nicht E1 Patientenpopulation
41	Li, L.; Shen, J.; Bala, M. M.; Busse, J. W.; Ebrahim, S.; Vandvik, P. O.; Rios, L. P.; Malaga, G.; Wong, E.; Sohani, Z.; Guyatt, G. H.Sun, X.. 2014. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. BMJ (Online), 348 (no	Nicht E3 Vergleichsintervention

#	Quelle	Ausschlussgrund
	pagination)(g2366)	
42	Liu, J.; Li, L.; Deng, K.; Xu, C.; Busse, J. W.; Vandvik, P. O.; Li, S.; Guyatt, G. H.Sun, X.. 2017. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. BMJ (Online), 357 (no pagination)(j2499)	Nicht E3 Vergleichsintervention
43	Liu, S. C.; Tu, Y. K.; Chien, M. N.Chien, K. L.. 2012. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(9): 810-820	Nicht E3 Vergleichsintervention
44	Liu, X.; Men, P.; Wang, Y.; Zhai, S.Liu, G.. 2016. Impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on serum adiponectin: a meta-analysis. Lipids in Health and Disease, 15(1): 1-9	Nicht E3 Vergleichsintervention
45	Mahmoud, A. N.; Saad, M.; Mansoor, H.; Elgendy, A. Y.; Barakat, A. F.; Abuzaid, A.; Mentias, A.Elgendy, I. Y.. 2017. Cardiovascular safety of incretin-based therapy for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials. International Journal of Cardiology, 230: 324-326	Nicht E1 Patientenpopulation
46	Mamza, J.; Marlin, C.; Wang, C.; Chokkalingam, K.Idris, I.. 2016. DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with Type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice, 116: 288-298	Nicht E1 Patientenpopulation
47	Mannucci, E.Dicembrini, I.. 2012. Incretin-based therapies and cardiovascular risk. Current Medical Research and Opinion, 28(5): 715-721	Nicht E5 Studientyp
48	Mannucci, E.Monami, M.. 2017. Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes: Systematic Review of Integrated Analyses and Randomized Controlled Trials. Advances in Therapy, 34(1)	Nicht E3 Vergleichsintervention
49	Monami, M.; Ahren, B.; Dicembrini, I.Mannucci, E.. 2013. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: Ameta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(2): 112-120	Nicht E3 Vergleichsintervention
50	Monami, M.; Dicembrini, I.; Martelli, D.Mannucci, E.. 2011. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. Current Medical Research and Opinion, 27(SUPPL. 3): 57-64	Nicht E3 Vergleichsintervention
51	Nathan, D. M.; Buse, J. B.; Kahn, S. E.; Krause-Steinrauf, H.; Larkin, M. E.; Staten, M.; Wexler, D.Lachin, J. M.. 2013. Rationale and design of the glycemia reduction	Nicht E1 Patientenpopulation

#	Quelle	Ausschlussgrund
	approaches in diabetes: A comparative effectiveness study (GRADE). Diabetes Care, 36(8): 2254-2261	
52	Philis-Tsimikas, A.; Del Prato, S.; Satman, I.; Bhargava, A.; Dharmalingam, M.; Skjoth, T. V.; Rasmussen, S.Garber, A. J.. 2013. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(8): 760-766	Nicht E1 Patientenpopulation
53	Richter, B.; Bandeira-Echtler, E.; Bergerhoff, K.Lerch, C. L.. 2008. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2) (no pagination)(CD006739)	Nicht E3 Vergleichsintervention
54	Sahebkar, A.; Ponzo, V.Bo, S.. 2016. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on plasma adiponectin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Current Medicinal Chemistry, 23(13): 1356-1369	Nicht E3 Vergleichsintervention
55	Scheen, A. J.. 2012. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: A critical review of head-to-head trials. Diabetes and Metabolism, 38(2): 89-101	Nicht E1 Patientenpopulation
56	Schopman, J. E.; Simon, A. C. R.; Hoefnagel, S. J. M.; Hoekstra, J. B. L.; Scholten, R. J. P. M.Holleman, F.. 2014. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: A systematic review and meta-analysis. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 30(1): 11-22	Nicht E2 Prüfintervention
57	Sherifali, D.; Nerenberg, K.; Pullenayegum, E.; Cheng, J. E.Gerstein, H. C.. 2010. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care, 33(8): 1859-1864	Nicht E2 Prüfintervention
58	Standl, E.; Erbach, M.Schnell, O.. 2014. Dipeptidyl-peptidase-4 Inhibitors and Heart Failure: Class Effect, Substance-Specific Effect, or Chance Effect?. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine, 16(12): 1-10	Nicht E3 Vergleichsintervention
59	Thomas, M. C.; Paldanius, P. M.; Ayyagari, R.; Ong, S. H.Groop, P. H.. 2016. Systematic Literature Review of DPP-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Renal Impairment. Diabetes Therapy, 7(3): 439-454	Nicht E3 Vergleichsintervention
60	Tricco, A. C.; Antony, J.; Khan, P. A.; Ghassemi, M.; Hamid, J. S.; Ashoor, H.; Blondal, E.; Soobiah, C.; Yu, C. H.; Hutton, B.; Hemmelgarn, B. R.; Moher, D.; Majumdar, S. R.Straus, S. E.. 2014. Safety and effectiveness of	Nicht E3 Vergleichsintervention

#	Quelle	Ausschlussgrund
	dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: A systematic review and network meta-analysis. BMJ Open, 4 (12) (no pagination)(e005752)	
61	Walker, S. R.; Komenda, P.; Khojah, S.; Al-Tuwaijri, W.; MacDonald, K.; Hiebert, B.; Nadurak, S. W. D.; Ferguson, T. W.; Rigatto, C.Tangri, N.. 2017. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. Nephron, 136(2): 85-94	Nicht E2 Prüfintervention
62	Wang, T.; Wang, F.; Zhou, J.; Tang, H.Giovenale, S.. 2016. Adverse effects of incretin-based therapies on major cardiovascular and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 32(8): 843-857	Nicht E2 Prüfintervention
63	Williams-Herman, D.; Engel, S. S.; Round, E.; Johnson, J.; Golm, G. T.; Guo, H.; Musser, B. J.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2010. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: A pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. BMC Endocrine Disorders, 10 (no pagination)(7)	Nicht E3 Vergleichsintervention
64	Wu, S.; Hopper, I.; Skiba, M.Krum, H.. 2014. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: Meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. Cardiovascular Therapeutics, 32(4): 147-158	Nicht E2 Prüfintervention
65	Yale, J. F.; Pettus, J. H.; Brito-Sanfiel, M.; Lavalle-Gonzalez, F.; Merino-Trigo, A.; Stella, P.; Chevalier, S.Buzzetti, R.. 2018. The effect of concomitant DPPIVi use on glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) versus insulin glargine 100 U/mL (Gla-100) in people with type 2 diabetes: A patient-level meta-analysis of EDITION 2 and 3. PLoS ONE, 13 (1) (no pagination)(e0190579)	Nicht E2 Prüfintervention
66	Yamada, H.; Tanaka, A.; Kusunose, K.; Amano, R.; Matsuhisa, M.; Daida, H.; Ito, M.; Tsutsui, H.; Nanasato, M.; Kamiya, H.; Bando, Y. K.; Odawara, M.; Yoshida, H.; Murohara, T.; Sata, M.; Node, K.Investigators, P. S.. 2017. Effect of sitagliptin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PROLOGUE study. Cardiovascular Diabetology, 16(1): 63	Nicht E1 Patientenpopulation
67	Yousefzadeh, P.Wang, X.. 2013. The effects of dipeptidyl	Nicht E5 Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
	peptidase-4 inhibitors on cardiovascular disease risks in type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Research, 2013 (no pagination)(459821)	
68	Zhan, M.; Xu, T.; Wu, F.Tang, Y.. 2012. Sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis. Journal of Evidence-Based Medicine, 5(3): 154-165	Nicht E3 Vergleichsintervention
69	Zhao, Q.; Hong, D.; Zheng, D.; Xiao, Y.Wu, B.. 2014. Risk of diarrhea in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sitagliptin: A meta-analysis of 30 randomized clinical trials. Drug Design, Development and Therapy, 8: 2283-2294	Nicht E3 Vergleichsintervention
70	Zintzaras, E.; Miligkos, M.; Ziakas, P.; Balk, E. M.; Mademtzoglou, D.; Doxani, C.; Mprotsis, T.; Gowri, R.; Xanthopoulou, P.; Mpoulimari, I.; Kokkali, C.; Dimoulou, G.; Rodopolou, P.; Stefanidis, I.; Kent, D. M.Hadjigeorgiou, G. M.. 2014. Assessment of the relative effectiveness and tolerability of treatments of type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. Clinical Therapeutics, 36(10): 1443-1453	Nicht E3 Vergleichsintervention

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 für direkte Vergleiche

Teilpopulation A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00989079	A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditons In Healthy Volunteers (MK-8835-036). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989079	Nicht E1
(2)	NCT01018823	A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018823	Nicht E1
(3)	NCT01054300	Effects Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054300	Nicht E2
(4)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Nicht E3
(5)	NCT01096667	Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096667	Nicht E2
(6)	NCT01114568	Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114568	Nicht E1
(7)	NCT01127308	A Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]-Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127308	Nicht E1
(8)	NCT01223339	Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01223339	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(9)	NCT01948986	Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948986	Nicht E2
(10)	NCT01958671	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise (MK-8835-003, VERTIS MONO). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958671	Nicht E2
(11)	NCT01986855	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986855	Nicht E2
(12)	NCT01986881	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986881	Nicht E2
(13)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Nicht E3
(14)	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889	Nicht E1
(15)	NCT02036515	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Nicht E3
(16)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(17)	NCT02115347	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115347	Nicht E1
(18)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003	Nicht E3
(19)	NCT02411929	A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411929	Nicht E1
(20)	NCT02630706	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630706	Nicht E1
(21)	NCT03416270	ERtugliflozin triAl in DIabetes With Preserved or Reduced ejeCtion FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416270	Nicht E2
WHO-ICTRP			
(22)	CTRI/2010/091/000390	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000390	Nicht E6
(23)	CTRI/2010/091/001073	Study of Safety and Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes And Hypertension. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001073	Nicht E6
(24)	EUCTR2013-002518-11-SE	STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ESTABLISHED VASCULAR DISEASE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002518-11-SE	Nicht E2
(25)	EUCTR2013-002519-90-GB	Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treament of Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise.	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002519-90-GB	
(26)	NCT00989079	A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditons In Healthy Volunteers (MK-8835-036). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989079	Nicht E1
(27)	NCT01018823	A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01018823	Nicht E1
(28)	NCT01054300	Effects Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054300	Nicht E2
(29)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059825	Nicht E3
(30)	NCT01096667	Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096667	Nicht E2
(31)	NCT01114568	Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01114568	Nicht E1
(32)	NCT01127308	A Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]-Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127308	Nicht E1
(33)	NCT01223339	Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01223339	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(34)	NCT01948986	Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01948986	Nicht E2
(35)	NCT01986855	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986855	Nicht E2
(36)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999218	Nicht E3
(37)	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033889	Nicht E1
(38)	NCT02036515	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Nicht E3
(39)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Nicht E3
(40)	NCT02115347	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115347	Nicht E1
(41)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226003	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(42)	NCT02411929	A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411929	Nicht E1
(43)	NCT02630706	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630706	Nicht E1
(44)	NCT03416270	ERtugliflozin triAl in DIabetes With Preserved or Reduced ejeCtion FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03416270	Nicht E2
EU-CTR			
(45)	2013-002518-11	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN (MK-8835/PF-04971729) IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES ME.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11	Nicht E2
(46)	2013-002519-90	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 26-Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Subj.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90	Nicht E2
(47)	2013-003290-95	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 26-WEEK MULTICENTER STUDY WITH A 78-WEEK EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MEL.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95	Nicht E1
(48)	2013-003582-34	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34	Nicht E1
(49)	2013-003587-31	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Subjects with Type 2 Diabetes Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003587-31	
(50)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26	Nicht E3
(51)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82	Nicht E1
(52)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25	Nicht E1

Teilpopulation A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00989079	A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditons In Healthy Volunteers (MK-8835-036). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989079	Nicht E1
(2)	NCT01018823	A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018823	Nicht E1
(3)	NCT01054300	Effects Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054300	Nicht E2
(4)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Nicht E3
(5)	NCT01096667	Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096667	Nicht E2
(6)	NCT01114568	Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114568	Nicht E1
(7)	NCT01127308	A Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]-Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127308	Nicht E1
(8)	NCT01223339	Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01223339	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(9)	NCT01948986	Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948986	Nicht E2
(10)	NCT01958671	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise (MK-8835-003, VERTIS MONO). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958671	Nicht E2
(11)	NCT01986855	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986855	Nicht E2
(12)	NCT01986881	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986881	Nicht E2
(13)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Nicht E3
(14)	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889	Nicht E1
(15)	NCT02036515	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Nicht E3
(16)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(17)	NCT02115347	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115347	Nicht E1
(18)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003	Nicht E3
(19)	NCT02411929	A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411929	Nicht E1
(20)	NCT02630706	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630706	Nicht E1
(21)	NCT03416270	ERtugliflozin triAl in DIabetes With Preserved or Reduced ejeCtion FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416270	Nicht E2
WHO-ICTRP			
(22)	CTRI/2010/091/000390	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000390	Nicht E6
(23)	CTRI/2010/091/001073	Study of Safety and Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes And Hypertension. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001073	Nicht E6
(24)	EUCTR2013-002518-11-SE	STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ESTABLISHED VASCULAR DISEASE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002518-11-SE	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(25)	EUCTR2013-002519-90-GB	Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treament of Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002519-90-GB	Nicht E2
(26)	NCT00989079	A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditons In Healthy Volunteers (MK-8835-036). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989079	Nicht E1
(27)	NCT01018823	A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01018823	Nicht E1
(28)	NCT01054300	Effects Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054300	Nicht E2
(29)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059825	Nicht E3
(30)	NCT01096667	Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096667	Nicht E2
(31)	NCT01114568	Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01114568	Nicht E1
(32)	NCT01127308	A Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]-Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127308	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(33)	NCT01223339	Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01223339	Nicht E1
(34)	NCT01948986	Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01948986	Nicht E2
(35)	NCT01986855	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986855	Nicht E2
(36)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999218	Nicht E3
(37)	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033889	Nicht E1
(38)	NCT02036515	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Nicht E3
(39)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Nicht E3
(40)	NCT02115347	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115347	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(41)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226003	Nicht E3
(42)	NCT02411929	A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411929	Nicht E1
(43)	NCT02630706	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630706	Nicht E1
(44)	NCT03416270	ERtugliflozin triAl in DIabetes With Preserved or Reduced ejeCtion FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03416270	Nicht E2
EU-CTR			
(45)	2013-002518-11	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN (MK-8835/PF-04971729) IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES ME.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11	Nicht E2
(46)	2013-002519-90	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 26-Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Subj.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90	Nicht E2
(47)	2013-003290-95	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 26-WEEK MULTICENTER STUDY WITH A 78-WEEK EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MEL.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95	Nicht E1
(48)	2013-003582-34	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		04971729) Compared With.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34	
(49)	2013-003587-31	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003587-31	Nicht E2
(50)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26	Nicht E3
(51)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82	Nicht E1
(52)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25	Nicht E1

Teilpopulation A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00989079	A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditons In Healthy Volunteers (MK-8835-036). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989079	Nicht E1
(2)	NCT01018823	A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018823	Nicht E1
(3)	NCT01054300	Effects Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054300	Nicht E2
(4)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Nicht E3
(5)	NCT01096667	Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096667	Nicht E2
(6)	NCT01114568	Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114568	Nicht E1
(7)	NCT01127308	A Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]-Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127308	Nicht E1
(8)	NCT01223339	Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01223339	Nicht E1
(9)	NCT01948986	Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948986	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(10)	NCT01958671	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise (MK-8835-003, VERTIS MONO). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958671	Nicht E2
(11)	NCT01986855	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986855	Nicht E2
(12)	NCT01986881	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986881	Nicht E2
(13)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Nicht E3
(14)	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889	Nicht E1
(15)	NCT02036515	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Nicht E3
(16)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Nicht E3
(17)	NCT02115347	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115347	Nicht E1
(18)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		on Diet and Exercise (MK-8835-017). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003	
(19)	NCT02411929	A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411929	Nicht E1
(20)	NCT02630706	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630706	Nicht E1
(21)	NCT03416270	ERtugliflozin triAl in DIabetes With Preserved or Reduced ejeCtion FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416270	Nicht E2
WHO-ICTRP			
(22)	CTRI/2010/091/000390	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000390	Nicht E6
(23)	CTRI/2010/091/001073	Study of Safety and Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes And Hypertension. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001073	Nicht E6
(24)	EUCTR2013-002518-11-SE	STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ESTABLISHED VASCULAR DISEASE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002518-11-SE	Nicht E2
(25)	EUCTR2013-002519-90-GB	Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treament of Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002519-90-GB	Nicht E2
(26)	NCT00989079	A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditons In Healthy Volunteers (MK-8835-036). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989079	Nicht E1
(27)	NCT01018823	A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01018823	
(28)	NCT01054300	Effects Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054300	Nicht E2
(29)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059825	Nicht E3
(30)	NCT01096667	Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096667	Nicht E2
(31)	NCT01114568	Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01114568	Nicht E1
(32)	NCT01127308	A Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]-Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127308	Nicht E1
(33)	NCT01223339	Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01223339	Nicht E1
(34)	NCT01948986	Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01948986	Nicht E2
(35)	NCT01986855	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001).	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986855	
(36)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999218	Nicht E3
(37)	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033889	Nicht E1
(38)	NCT02036515	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Nicht E3
(39)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Nicht E3
(40)	NCT02115347	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115347	Nicht E1
(41)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226003	Nicht E3
(42)	NCT02411929	A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411929	Nicht E1
(43)	NCT02630706	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630706	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(44)	NCT03416270	ERtugliflozin triAl in DIabetes With Preserved or Reduced ejeCtion FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03416270	Nicht E2
EU-CTR			
(45)	2013-002518-11	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN (MK-8835/PF-04971729) IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES ME.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11	Nicht E2
(46)	2013-002519-90	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 26-Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Subj.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90	Nicht E2
(47)	2013-003290-95	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 26-WEEK MULTICENTER STUDY WITH A 78-WEEK EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MEL.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95	Nicht E1
(48)	2013-003582-34	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34	Nicht E1
(49)	2013-003587-31	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003587-31	Nicht E2
(50)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(51)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82	Nicht E1
(52)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25	Nicht E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00989079	A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditons In Healthy Volunteers (MK-8835-036). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989079	Nicht E1
(2)	NCT01018823	A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018823	Nicht E1
(3)	NCT01054300	Effects Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054300	Nicht E6
(4)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Nicht E6
(5)	NCT01096667	Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096667	Nicht E6
(6)	NCT01114568	Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114568	Nicht E1
(7)	NCT01127308	A Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]-Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127308	Nicht E1
(8)	NCT01223339	Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01223339	Nicht E1
(9)	NCT01948986	Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		009). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948986	
(10)	NCT01958671	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise (MK-8835-003, VERTIS MONO). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958671	Nicht E2
(11)	NCT01986855	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986855	Nicht E2
(12)	NCT01986881	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986881	Nicht E2
(13)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Nicht E2
(14)	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889	Nicht E1
(15)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Nicht E1
(16)	NCT02115347	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115347	Nicht E2
(17)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003	
(18)	NCT02411929	A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411929	Nicht E1
(19)	NCT02630706	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630706	Nicht E1
(20)	NCT03416270	ERtugliflozin triAl in DIabetes With Preserved or Reduced ejeCtion FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416270	Nicht E2
WHO-ICTRP			
(21)	CTRI/2010/091/000390	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000390	Nicht E6
(22)	CTRI/2010/091/001073	Study of Safety and Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes And Hypertension. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001073	Nicht E6
(23)	EUCTR2013-002518-11-SE	STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ESTABLISHED VASCULAR DISEASE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002518-11-SE	Nicht E2
(24)	EUCTR2013-002519-90-GB	Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treament of Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002519-90-GB	Nicht E2
(25)	NCT00989079	A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditons In Healthy Volunteers (MK-8835-036). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989079	Nicht E1
(26)	NCT01018823	A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01018823	
(27)	NCT01054300	Effects Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054300	Nicht E6
(28)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059825	Nicht E6
(29)	NCT01096667	Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096667	Nicht E6
(30)	NCT01114568	Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01114568	Nicht E1
(31)	NCT01127308	A Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]-Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127308	Nicht E1
(32)	NCT01223339	Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01223339	Nicht E1
(33)	NCT01948986	Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01948986	Nicht E2
(34)	NCT01986855	A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0198	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		6855	
(35)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999218	Nicht E2
(36)	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033889	Nicht E1
(37)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Nicht E1
(38)	NCT02115347	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115347	Nicht E2
(39)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226003	Nicht E1
(40)	NCT02411929	A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411929	Nicht E1
(41)	NCT02630706	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630706	Nicht E1
(42)	NCT03416270	ERtugliflozin triAl in DIabetes With Preserved or Reduced ejeCtion FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03416270	Nicht E2
EU-CTR			
(43)	2013-002518-11	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO	Nicht E7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN (MK-8835/PF-04971729) IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES ME.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11	
(44)	2013-002519-90	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 26-Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Subj.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90	Nicht E2
(45)	2013-003290-95	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 26-WEEK MULTICENTER STUDY WITH A 78-WEEK EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MEL.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95	Nicht E1
(46)	2013-003582-34	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34	Nicht E2
(47)	2013-003587-31	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003587-31	Nicht E2
(48)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82	Nicht E1
(49)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25	Nicht E1

RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086502	Nicht E2
(2)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086515	Nicht E2
(3)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087516	Nicht E2
(4)	NCT00094757	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094757	Nicht E2
(5)	NCT00094770	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094770	Nicht E2
(6)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (0431-028)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095056	Nicht E2
(7)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103857	Nicht E3
(8)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106704	Nicht E2
(9)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127192	Nicht E2
(10)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289848	Nicht E2
(11)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305604	
(12)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337610	Nicht E2
(13)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350779	Nicht E1
(14)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363519	Nicht E1
(15)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363844	Nicht E1
(16)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363948	Nicht E1
(17)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364377	Nicht E1
(18)	NCT00371007	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00371007	Nicht E1
(19)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372060	Nicht E1
(20)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343	Nicht E1
(21)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397631	Nicht E1
(22)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411411	Nicht E2
(23)	NCT00411554	A Study of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Diet/Exercise Therapy (0431-054)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018].	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411554	
(24)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418366	Nicht E2
(25)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511	Nicht E2
(26)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425490	Nicht E6
(27)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449930	Nicht E1
(28)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451113	Nicht E1
(29)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466518	Nicht E1
(30)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477581	Nicht E6
(31)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481663	Nicht E2
(32)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482079	Nicht E2
(33)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482729	Nicht E2
(34)	NCT00484419	Effects of Colesevelam HCl, Rosiglitazone, Sitagliptin on Control of Blood Glucose and Lipids in Type 2 Diabetes Patients Whose Blood Glucose Isn't Completely Controlled With Metformin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484419	
(35)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501657	Nicht E6
(36)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509236	Nicht E2
(37)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509262	Nicht E2
(38)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511108	Nicht E1
(39)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532935	Nicht E1
(40)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541229	Nicht E1
(41)	NCT00541450	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK0431A in Comparison to a Commonly Used Medication in Patients With Type 2 Diabetes (0431-068)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541450	Nicht E1
(42)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541775	Nicht E1
(43)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545584	Nicht E1
(44)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551590	Nicht E1
(45)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616811	
(46)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627744	Nicht E1
(47)	NCT00631488	A Study to Test the Effectiveness and Safety of MK0893 in Combination With Other Drugs Used to Treat Type 2 Diabetes (0893-015). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631488	Nicht E6
(48)	NCT00637273	A Study to Compare the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly to Those of Sitagliptin and Pioglitazone,in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Metformin (DURATION - 2). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637273	Nicht E1
(49)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642278	Nicht E1
(50)	NCT00642798	An Open-Label, Single- & Multiple-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of Sitagliptin 100 mg in Healthy Chinese Adult Subjects (0431-108)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642798	Nicht E1
(51)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659711	Nicht E2
(52)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660075	Nicht E6
(53)	NCT00666458	18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Nicht E1
(54)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673894	Nicht E1
(55)	NCT00676338	Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection Versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676338	
(56)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683735	Nicht E1
(57)	NCT00684528	A Double-Blind, Randomized, Active-Comparator (Metformin) Controlled, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Strategy to Start Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Janumet™ Compared to Metformin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684528	Nicht E2
(58)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634	Nicht E1
(59)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696982	Nicht E1
(60)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699322	Nicht E6
(61)	NCT00700817	The Effect of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin on Glycaemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700817	Nicht E1
(62)	NCT00701090	A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701090	Nicht E1
(63)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704132	Nicht E2
(64)	NCT00716092	The Effect of Linagliptin (BI 1356) on 24h-glucose Control and Various Biomarkers in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716092	
(65)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721552	Nicht E1
(66)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722371	Nicht E1
(67)	NCT00729326	Comparison of the Effect of Exenatide Versus Sitagliptin on 24-hour Average Glucose in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin or a Thiazolidinedione. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729326	Nicht E2
(68)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730275	Nicht E1
(69)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732121	Nicht E1
(70)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474	Nicht E3
(71)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740363	Nicht E2
(72)	NCT00747383	How Improvement in Control of Diabetes Influences the Production of a Hormone Produced in the Gut Which Improves the Release and Action of Insulin.. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747383	Nicht E1
(73)	NCT00749190	BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190	Nicht E3
(74)	NCT00751114	Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(75)	NCT00754988	A Study of Taspoglutide Versus Sitagliptin for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754988	Nicht E3
(76)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758069	Nicht E1
(77)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760344	Nicht E1
(78)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766441	Nicht E6
(79)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768651	Nicht E1
(80)	NCT00770081	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (28-week Extension Study). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770081	Nicht E3
(81)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775684	Nicht E3
(82)	NCT00780715	Response To Oral Agents in Diabetes (ROAD)- Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780715	Nicht E1
(83)	NCT00789191	Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191	Nicht E1
(84)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790205	Nicht E1
(85)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790348	Nicht E5
(86)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose.	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795275	
(87)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806520	Nicht E5
(88)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813228	Nicht E1
(89)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813995	Nicht E1
(90)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820573	Nicht E6
(91)	NCT00830076	A Study of the Effects of Co-Administration of Sitagliptin (MK-0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (MK-0431-110). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830076	Nicht E3
(92)	NCT00832390	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin in Recently Diagnosed, Naive Type 2 Diabetics With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (0431-158). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832390	Nicht E1
(93)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832624	Nicht E5
(94)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833027	Nicht E5
(95)	NCT00837577	MK0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial -Add-on to Voglibose Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-104). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837577	Nicht E3
(96)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837759	
(97)	NCT00838903	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838903	Nicht E3
(98)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842556	Nicht E1
(99)	NCT00851903	Evaluation of Insulin Glargine in Combination With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients: EASIE Extension Trial. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851903	Nicht E1
(100)	NCT00853944	Effect of Sitagliptin on Graft Function Following Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853944	Nicht E1
(101)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854035	Nicht E1
(102)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	Nicht E3
(103)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860288	Nicht E3
(104)	NCT00870194	A Comparison of Adding Exenatide With Switching to Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control With Sitagliptin Plus Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870194	Nicht E3
(105)	NCT00871507	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (Explores What the Body Does to the Drug), and Pharmacodynamics (Explores What a Drug Does to the Body) of JNJ-38431055 in Volunteers With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871507	Nicht E6
(106)	NCT00875394	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin Added to the Regimen of Patients With Type 2 Diabetes	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (0431-189). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875394	
(107)	NCT00881530	Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530	Nicht E3
(108)	NCT00881543	Effect of Dipeptidyl Peptidase IV After Diets in näive Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881543	Nicht E1
(109)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885352	Nicht E3
(110)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885638	Nicht E1
(111)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888238	Nicht E1
(112)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901979	Nicht E6
(113)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929201	Nicht E1
(114)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936663	Nicht E3
(115)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939939	Nicht E6
(116)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944450	Nicht E1
(117)	NCT00950534	Effectiveness and Safety of Two Approaches to the	Nicht E7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Australian Primary Care. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950534	
(118)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957060	Nicht E1
(119)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958269	Nicht E3
(120)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960453	Nicht E1
(121)	NCT00961480	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Co-administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-095). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961480	Nicht E1
(122)	NCT00961857	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Concomitant Administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-048). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961857	Nicht E1
(123)	NCT00964184	Phenotypic and Genetic Correlates of Diabetes (Non-Type 1) in Young Non-Obese Asian Indians in North India and A Study to Evaluate the Efficacy of Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) in a Sub-group of the Study Population. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964184	Nicht E1
(124)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967798	Nicht E1
(125)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968006	Nicht E5
(126)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969566	Nicht E5
(127)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Glargine in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971659	
(128)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975052	Nicht E1
(129)	NCT00976261	A 2-Part Trial in Subjects With Type 2 Diabetes and in Healthy Subjects to Evaluate GSK1614235, a New Glucose Lowering Drug to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976261	Nicht E1
(130)	NCT00976937	24-week Study Comparing Lixisenatide to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 Years. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976937	Nicht E3
(131)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978796	Nicht E2
(132)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	Nicht E3
(133)	NCT00993187	Efficacy and Safety of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination (FDC) Compared to Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-202). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993187	Nicht E3
(134)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998686	Nicht E3
(135)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006018	Nicht E1
(136)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028391	Nicht E3
(137)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ClinicalTrials.gov. 2017	Nicht E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034111	
(138)	NCT01035879	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MBX-2982 Administered Daily for 4 Weeks as Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035879	Nicht E6
(139)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038648	Nicht E1
(140)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046110	Nicht E1
(141)	NCT01054118	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Doses of JNJ-38431055, Sitagliptin, and Co-administration of JNJ-38431055 and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054118	Nicht E1
(142)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Nicht E3
(143)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062048	Nicht E5
(144)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065766	Nicht E5
(145)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073826	Nicht E1
(146)	NCT01076075	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076075	Nicht E3
(147)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076088	
(148)	NCT01077323	A Retrospective Cohort Study of Acute Pancreatitis in Relation to Use of Exenatide and Other Antidiabetic Agents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077323	Nicht E1
(149)	NCT01081834	The CANTATA-M (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081834	Nicht E3
(150)	NCT01089790	Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089790	Nicht E3
(151)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092663	Nicht E3
(152)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093651	Nicht E1
(153)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093794	Nicht E1
(154)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095991	Nicht E6
(155)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096277	Nicht E2
(156)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098539	Nicht E3
(157)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099618	Nicht E3
(158)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Diabetes on Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100125	
(159)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Nicht E3
(160)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Nicht E3
(161)	NCT01119846	A Study in Type 2 Diabetics of Single and Multiple Doses of Orally Administered GSK1292263 to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119846	Nicht E3
(162)	NCT01128621	A Study in Type 2 Diabetic Subjects on Stable Metformin Therapy to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Co-administering Single and Multiple Oral Doses of GSK1292263. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128621	Nicht E1
(163)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131182	Nicht E6
(164)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812	Nicht E3
(165)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140438	Nicht E1
(166)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155284	Nicht E1
(167)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159847	Nicht E1
(168)	NCT01169090	A Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		of Various Doses of SK-0403 Versus Placebo and Sitagliptin 100 mg in Patients Not Well-Controlled on Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169090	
(169)	NCT01177384	Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Acarbose Monotherapy (MK-0431-130). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177384	Nicht E3
(170)	NCT01177813	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813	Nicht E3
(171)	NCT01183104	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183104	Nicht E3
(172)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186562	Nicht E3
(173)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189890	Nicht E3
(174)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296	Nicht E1
(175)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195090	Nicht E3
(176)	NCT01198730	Screen of DM by OGTT in Subjects Receiving CAG or MDCT for CAD. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198730	Nicht E1
(177)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227460	Nicht E1
(178)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235819	
(179)	NCT01242228	A Study to Assess the Safety and Efficacy of ASP1941 in Combination With Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228	Nicht E1
(180)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257464	Nicht E1
(181)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260246	Nicht E3
(182)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996	Nicht E1
(183)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272583	Nicht E1
(184)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278485	Nicht E5
(185)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285076	Nicht E5
(186)	NCT01289990	Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990	Nicht E3
(187)	NCT01296412	Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296412	Nicht E3
(188)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316835	Nicht E5
(189)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs	Nicht E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Rosiglitazone. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332370	
(190)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334229	Nicht E6
(191)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336322	Nicht E1
(192)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336738	Nicht E6
(193)	NCT01337440	Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Added to the DPP-4 Inhibitor in People With Type 2 Diabetes and Chronic Liver Diseases. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337440	Nicht E3
(194)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338870	Nicht E6
(195)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340768	Nicht E6
(196)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717	Nicht E1
(197)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341795	Nicht E5
(198)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342939	Nicht E1
(199)	NCT01349387	Effect of Treatment With Metformin in Type 2 Diabetes Patients on Alternative Genes Splicing. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349387	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(200)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354990	Nicht E5
(201)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357135	Nicht E5
(202)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357148	Nicht E5
(203)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374568	Nicht E3
(204)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376323	Nicht E3
(205)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378117	Nicht E6
(206)	NCT01398592	Vildagliptin Versus Sitagliptin - Differences in Fasting Plasma Glucose Lowering Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398592	Nicht E6
(207)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888	Nicht E6
(208)	NCT01409213	A Study of the Current Medical Practice and Outcomes in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in an Office Setting (MK-0431-199). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409213	Nicht E5
(209)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413542	Nicht E1
(210)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414920	Nicht E3
(211)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		to Mitiglinide and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422590	
(212)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441232	Nicht E6
(213)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449747	Nicht E6
(214)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455870	Nicht E1
(215)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455909	Nicht E1
(216)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462266	Nicht E1
(217)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term β-cell Function. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471808	Nicht E1
(218)	NCT01472367	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-170). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472367	Nicht E1
(219)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475461	Nicht E3
(220)	NCT01477853	A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477853	Nicht E6
(221)	NCT01485614	Study to Assess Safety & Efficacy of Sitagliptin as Initial Oral Therapy for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Participants. (MK-0431-083). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018].	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485614	
(222)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488279	Nicht E1
(223)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose,Metformin,Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490918	Nicht E3
(224)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512797	Nicht E1
(225)	NCT01517321	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial-Rapid-acting Insulin Secretagogue Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517321	Nicht E1
(226)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674	Nicht E2
(227)	NCT01529541	Efficacy and Safety of CWP-0403 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529541	Nicht E3
(228)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530178	Nicht E3
(229)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545024	Nicht E5
(230)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545388	Nicht E1
(231)	NCT01549964	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549964	
(232)	NCT01557504	A Study to Assess the Pharmacokinetics and the Ability for Pediatric Participants With Type 2 Diabetes to Swallow MK-0431A XR Tablets (MK-0431A-296). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557504	Nicht E1
(233)	NCT01582308	A Study Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles for Sitagliptin, Saxagliptin and Vildagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-142). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582308	Nicht E3
(234)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588587	Nicht E5
(235)	NCT01590771	A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Sulfonylurea With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-253). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590771	Nicht E3
(236)	NCT01590797	A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Insulin With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-254). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590797	Nicht E1
(237)	NCT01602003	Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of LC15-0444 Compared With Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602003	Nicht E3
(238)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619332	Nicht E6
(239)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624116	Nicht E6
(240)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642108	Nicht E5
(241)	NCT01652729	Comparison Study of the Glycemic Effects, Safety, and	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Tolerability of Exenatide Once Weekly Suspension to Sitagliptin and Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652729	
(242)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using "Biphase-Hyperglycemic Clamp". ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660386	Nicht E1
(243)	NCT01678820	A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678820	Nicht E6
(244)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686932	Nicht E1
(245)	NCT01702298	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Sitagliptin/Simvastatin Fixed-dose Combination (FDC) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-312). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702298	Nicht E5
(246)	NCT01703221	Omarigliptin (MK-3102) Clinical Trial - Placebo- and Sitagliptin-Controlled Monotherapy Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-3102-020). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703221	Nicht E3
(247)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703637	Nicht E6
(248)	NCT01709305	A Study of the Safety and Efficacy of Glimepiride, Gliclazide, Repaglinide or Acarbose When Added to Sitagliptin + Metformin Combination Therapy in Chinese Participants With Diabetes (MK-0431-313). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709305	Nicht E3
(249)	NCT01717911	ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717911	
(250)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718093	Nicht E1
(251)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741103	Nicht E1
(252)	NCT01744236	SAFEGUARD: Pleiotropic Effects of Incretin Based Therapies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744236	Nicht E6
(253)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751321	Nicht E3
(254)	NCT01760447	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-289). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760447	Nicht E1
(255)	NCT01767389	Glucagon-like Peptide (GLP) Utilization and Safety. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767389	Nicht E5
(256)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785043	Nicht E3
(257)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794143	Nicht E1
(258)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824264	Nicht E6
(259)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829464	Nicht E3
(260)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834274	
(261)	NCT01841697	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Omarigliptin (MK-3102) Compared With the Addition of Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-026). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841697	Nicht E3
(262)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845831	Nicht E1
(263)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847144	Nicht E6
(264)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855087	Nicht E5
(265)	NCT01856907	Sitagliptin + Metformin Compared to Metformin Monotherapy and Placebo in Women With a Recent GDM. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856907	Nicht E3
(266)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859793	Nicht E3
(267)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863147	Nicht E1
(268)	NCT01879228	Effect of Chronic Incretin-based Therapy in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879228	Nicht E1
(269)	NCT01890629	Effects of Gemigliptin Versus Sitagliptin or Glimepiride With Metformin on Glucose Variability(MAGE, Glucose SD) Patients With Type 2 DM(STABLE Study). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890629	Nicht E3
(270)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895569	Nicht E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(271)	NCT01901861	Effect of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin on Islet Function After Mixed Meal in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901861	Nicht E6
(272)	NCT01907854	Efficacy and Safety of Switching From Sitagliptin to Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Not Achieving Adequate Glycaemic Control on Sitagliptin and Metformin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907854	Nicht E3
(273)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928199	Nicht E3
(274)	NCT01930188	Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930188	Nicht E3
(275)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933672	Nicht E3
(276)	NCT01936025	A Study to Investigate the Glucose Lowering Effects of Dextromethorphan Alone or in Combination With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) After an Oral Glucose Tolerance Test. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936025	Nicht E3
(277)	NCT01937598	Antidiabetic Effects of Adding a DPP-4 Inhibitor to Pre-Existing Treatment With an Incretin Mimetic in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937598	Nicht E3
(278)	NCT01944618	forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618	Nicht E5
(279)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951339	Nicht E3
(280)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969357	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(281)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970462	Nicht E3
(282)	NCT01974544	Prevention and Treatment Of Diabetes Complications With Gastric Surgery or Intensive Medicines. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974544	Nicht E2
(283)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606	Nicht E3
(284)	NCT01991197	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Psoriasis Patients With Diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991197	Nicht E1
(285)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Nicht E2
(286)	NCT02008682	The Efficacy and Safety of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008682	Nicht E3
(287)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015910	Nicht E3
(288)	NCT02025907	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	Nicht E3
(289)	NCT02036515	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Nicht E3
(290)	NCT02041234	Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234	
(291)	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054	Nicht E3
(292)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048904	Nicht E3
(293)	NCT02072096	A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096	Nicht E3
(294)	NCT02077946	A Retrospective Database Assessment of Clinical Effectiveness in Type 2 Diabetes Patients Treated With Liraglutide From Primary Care Centers in Sweden. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077946	Nicht E5
(295)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438	Nicht E3
(296)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Nicht E3
(297)	NCT02111096	A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111096	Nicht E3
(298)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127047	Nicht E1
(299)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130687	Nicht E1
(300)	NCT02138097	Oral and Non-insulin Injected Hypoglycemic Therapy Utilization Patterns. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138097	Nicht E5
(301)	NCT02147925	Efficacy Study of Liraglutide vs.Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147925	
(302)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173457	Nicht E3
(303)	NCT02188186	Therapeutic Efficacy of Triple Combination in Drug-naïve Korean Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188186	Nicht E1
(304)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192853	Nicht E6
(305)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200991	Nicht E6
(306)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202161	Nicht E6
(307)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003	Nicht E3
(308)	NCT02244164	Pathophysiological Study of the Increase in Pancreatic Volume in Type 2 Diabetes Treatments.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244164	Nicht E5
(309)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250794	Nicht E6
(310)	NCT02254291	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254291	Nicht E3
(311)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018].	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256189	
(312)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263677	Nicht E5
(313)	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Nicht E1
(314)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301806	Nicht E3
(315)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312063	Nicht E1
(316)	NCT02312427	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Nicht E5
(317)	NCT02315287	Comparison of Lobeglitazone With Pioglitazone as Initial Triple Therapy for Diabetes Management. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315287	Nicht E2
(318)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318693	Nicht E6
(319)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324010	Nicht E6
(320)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328040	Nicht E1
(321)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoproteiN Cholesterol in Diabetes Trial. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum:	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330406	
(322)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921	Nicht E1
(323)	NCT02365233	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Nicht E1
(324)	NCT02368704	Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368704	Nicht E5
(325)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373865	Nicht E3
(326)	NCT02377388	DPP-4 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377388	Nicht E3 Vergleichsintervention
(327)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386943	Nicht E6
(328)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405260	Nicht E1
(329)	NCT02406443	The INDORSE Study: Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV: Outcomes on Renal Sodium Excretion. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406443	Nicht E3
(330)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443922	Nicht E3
(331)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444364	Nicht E5
(332)	NCT02452632	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452632	
(333)	NCT02456428	Incretin-based Drugs and the Risk of Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456428	Nicht E5
(334)	NCT02475499	Incretin-based Drugs and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475499	Nicht E5
(335)	NCT02476760	Incretin-based Drugs and Acute Pancreatitis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476760	Nicht E5
(336)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480465	Nicht E3
(337)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512523	Nicht E3
(338)	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Nicht E1
(339)	NCT02532855	A Study to Assess 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 With or Without a Sulfonylurea (MK-0431-838). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855	Nicht E3
(340)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536248	Nicht E6
(341)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556918	Nicht E6
(342)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		(MK-0431J-849). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564211	
(343)	NCT02567994	Tenelia Triple Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567994	Nicht E3
(344)	NCT02577003	Double-blind Ipragliflozin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Sitagliptin (MK-0431J-843). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577003	Nicht E1
(345)	NCT02577016	Double-blind Sitagliptin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Ipragliflozin (MK-0431J-842). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577016	Nicht E1
(346)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607410	Nicht E1
(347)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607865	Nicht E3
(348)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088	Nicht E2 Prüfintervention
(349)	NCT02623998	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623998	Nicht E2
(350)	NCT02628392	A Phase 2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628392	Nicht E3
(351)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639637	Nicht E6
(352)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647320	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(353)	NCT02653209	TriMaster: Study of a DPP4 Inhibitor, SGLT2 Inhibitor and Thiazolidinedione as Third Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653209	Nicht E6
(354)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655757	Nicht E1
(355)	NCT02675335	Accelerated Wound Healing in Diabetic Ulcers by Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675335	Nicht E1
(356)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685345	Nicht E1
(357)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689362	Nicht E3
(358)	NCT02738879	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study (MK-0431-845). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738879	Nicht E2
(359)	NCT02749032	Feed-Back Suppression of Meal-Induced Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Secretion. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749032	Nicht E6
(360)	NCT02791490	A Study of the Safety and Efficacy of Sitagliptin Addition During Metformin Up-titration (MK-0431-848). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791490	Nicht E3
(361)	NCT02802644	The Effect of DPP4 Inhibitor on Vasclular Healing. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802644	Nicht E2
(362)	NCT02824874	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(A) (CKD-396 DDI(A) P1). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824874	Nicht E1
(363)	NCT02827890	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(B) (CKD-396 DDI(B) P1). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827890	Nicht E1
(364)	NCT02849080	Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849080	
(365)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879409	Nicht E2
(366)	NCT02882477	Treatment of Wolfram Syndrome Type 2 With the Chelator Deferiprone and Incretin Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882477	Nicht E1
(367)	NCT02900417	Evaluation of the Effect of Sitagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900417	Nicht E6
(368)	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917031	Nicht E3
(369)	NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920918	Nicht E6
(370)	NCT02946632	Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632	Nicht E2
(371)	NCT02949193	Efficacy and Safety of Evogliptin add-on to Metformin in Patients With type2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949193	Nicht E3
(372)	NCT02956044	Interaction of Bexagliflozin With Metformin, Glimepiride and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956044	Nicht E2
(373)	NCT03014479	Study of the QOL Evaluation of Trelagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014479	Nicht E3
(374)	NCT03061214	Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN - CHINA MRCT). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061214	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(375)	NCT03076112	Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076112	Nicht E1
(376)	NCT03078049	Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Treatment With Dapagliflozin Versus Sitagliptin: An Analysis of Commercial Claims and Linked Laboratory Data. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078049	Nicht E5
(377)	NCT03101930	Cardiovascular Effects of GLP-1 Receptor Activation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101930	Nicht E1
(378)	NCT03108521	Genomic Study of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor (GLP1R) in Chinese and it's Apply in Antidiabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108521	Nicht E3
(379)	NCT03115099	A Study of LY3325656 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115099	Nicht E6
(380)	NCT03115112	Safety and Efficacy of Bexagliflozin Compared to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Type 2 Diabetes Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115112	Nicht E3
(381)	NCT03122041	Sitagliptin Improved Beta Cell Function and Prevented a Conversion Rate to Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes in Metformin Intolerant Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122041	Nicht E1
(382)	NCT03125694	Sitagliptin vs. Pioglitazone as add-on Treatments in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on the Full-dose Metformin Plus Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125694	Nicht E1
(383)	NCT03180281	Therapies on Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients With High Glucose Toxicity Which Protect Islet β Cell. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180281	Nicht E6
(384)	NCT03208465	Empagliflozin Versus Sitagliptin Therapy for Improvement of Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208465	
(385)	NCT03233178	Measurement of Alanine Aminotransaminase (ALT) Following Initiation of Antidiabetic Agents in Patients With Type 2 Diabetes in a Real-world Clinical Setting: a Retrospective Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233178	Nicht E5
(386)	NCT03267576	An Efficacy Study of Canagliflozin or Sitagliptin to Determine Glucose Variability in Mexican Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267576	Nicht E3
(387)	NCT03359590	Sitagliptin and the Risk for Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359590	Nicht E2
WHO-ICTRP			
(388)	ACTRN12608000433303	Effects of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitor, on blood glucose and plasma incretin and insulin responses to small intestinal glucose infusion, in healthy lean and obese subjects, and alone or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000433303	Nicht E1
(389)	ACTRN12610000602022	A randomised, double-blind, placebo-controlled study to determine the effects of enterically coated, nutrient-containing (CTM#3) pellets on the release of gastrointestinal peptides, glycaemic control, gastric emptying and sensations of appetite in patients with type 2 diabetes, when given concurrently with sitagliptin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000602022	Nicht E3
(390)	ACTRN12612000582853	An Open-label, Single-dose, 3-Period Crossover Study to Evaluate the 2-way Interaction of Sitagliptin and Losartan in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000582853	Nicht E1
(391)	ACTRN12612001131842	A trial to evaluate the effects of a D-xylose preload, with or without sitagliptin, on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001131842	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(392)	ChiCTR-IIC-16007833	Research on the effect on concentrations of plasma GLP-1 in type2 diabetic patients by Spleen-Strengthening Decoction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIC-16007833	Nicht E6
(393)	ChiCTR-OPN-17011066	SNPs Study of DPP4 and GLP1R in Chinese and it's Apply in Blood Glucose Regulation With Incretin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17011066	Nicht E5
(394)	ChiCTR-TRC-12002271	Efficacy Comparison of Sitagliptin and Acarbose on Drug-Naive 0atients with Type 2 Diabetes: A Prospective, Open-Label, Randomized Clinical Trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002271	Nicht E2
(395)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002676	Nicht E1
(396)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003872	Nicht E1
(397)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004150	Nicht E1
(398)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004464	Nicht E1
(399)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14005224	
(400)	CTRI/2009/091/000126	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000126	Nicht E2
(401)	CTRI/2009/091/000134	A study to evaluate the effictiveness and safety of Vildagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000134	Nicht E2
(402)	CTRI/2009/091/000140	Sitagliptin vs Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000140	Nicht E2
(403)	CTRI/2009/091/000210	A Comparison of Adding Exenatide With Switching to Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control With Sitagliptin Plus Metformin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000210	Nicht E2
(404)	CTRI/2009/091/000412	A Study to Compare the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly to Those of Sitagliptin and a Thiazolidinedione in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Metformin (DURATION - 2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000412	Nicht E2
(405)	CTRI/2009/091/000563	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000563	Nicht E1
(406)	CTRI/2009/091/000598	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000598	Nicht E6
(407)	CTRI/2009/091/000947	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000947	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(408)	CTRI/2010/091/000024	Comparison of NN1250 with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes never treated with insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000024	Nicht E7
(409)	CTRI/2010/091/000162	A clinical trial to study the side effects of a drug, MBX-2982 and also to study how well it works and is tolerated when compared to a placebo and a comparator in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000162	Nicht E6
(410)	CTRI/2010/091/000364	A multi-national clinical trial to evaluate the efficacy and safety of LC15-0444 ;as compared to sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with Type II diabetes inadequately controlled with metformin alone. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000364	Nicht E1
(411)	CTRI/2010/091/000390	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000390	Nicht E1
(412)	CTRI/2010/091/000500	A clinical trial to study the long-term safety of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000500	Nicht E1
(413)	CTRI/2010/091/000528	A Phase III Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin 100 mg in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on a Sulfonylurea in Combination With Metformin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000528	Nicht E1
(414)	CTRI/2010/091/001361	This study is to evaluate the efficacy and safety of 2 different doses of canagliflozin compared with placebo in patients with type 2 diabetes mellitus who are receiving treatment with metformin and pioglitazone and have inadequate glycemic (blood sugar) control. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001361	Nicht E2
(415)	CTRI/2010/091/001494	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001494	
(416)	CTRI/2010/091/002809	Efficacy of BI 10773 Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002809	Nicht E1
(417)	CTRI/2010/091/002824	This study is to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of 2 different doses of canagliflozin administered as monotherapy compared with placebo in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled with diet and exercise. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002824	Nicht E2
(418)	CTRI/2010/091/002977	This study is to check the effect and safety of 2 different doses of canagliflozin compared with placebo in patients with type 2 diabetes mellitus who are receiving treatment with metformin monotherapy (i.e., treatment with a single drug) and have inadequate glycemic (blood sugar) control. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002977	Nicht E1
(419)	CTRI/2010/091/006067	The purpose of this study is to evaluate the efficacy and safety of canagliflozin compared with sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus who are receiving treatment with metformin and sulphonylurea and have inadequate glycemic (blood sugar) control. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006067	Nicht E3
(420)	CTRI/2011/06/001852	Safety and Efficacy of BI 10773 and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001852	Nicht E3
(421)	CTRI/2012/02/002409	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/02/002409	Nicht E3
(422)	CTRI/2012/06/002745	Study To Understand Efficacy And Safety Of Investigational Agent (PF-04937319) Compared To Approved Agent (Glimepiride) In Patients With Diabetes On Metformin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		2012/06/002745	
(423)	CTRI/2012/07/002798	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002798	Nicht E2
(424)	CTRI/2012/08/002854	A Study to test the Safety and Effectiveness of the Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who are unable to Control their Blood Sugar Levels on Insulin with or without Metformin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002854	Nicht E1
(425)	CTRI/2012/08/002926	Effects Of Sitagliptin On T2DM Patients On Treatment With Metformin And Insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002926	Nicht E1
(426)	CTRI/2012/10/003041	Treatment with biphasic insulin aspart 30 in subjects who are currently using at least sitagliptin and metformin to manage their type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003041	Nicht E1
(427)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/03/005596	Nicht E3
(428)	CTRI/2016/01/006486	Type II Diabetic STUDY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006486	Nicht E1
(429)	CTRI/2017/06/008891	A clinical trial to study the effect of two drugs i.e. Evogliptin versus Sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus taking metformin therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008891	Nicht E1
(430)	CTRI/2017/12/010986	Clinical study to compare efficacy and safety of oral CPL-2009-0031 against innovator Sitagliptin in Type-2 Diabetes patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010986	Nicht E3
(431)	CTRI/2018/01/011284	A clinical study to understand the combined effects of metformin in combination with sitagliptin & linagliptin,	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		in comparison to metformin alone treatment on lipid profile level management in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011284	
(432)	DRKS00009946	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 With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009946	Nicht E3
(433)	DRKS00009950	A Phase 3, Randomized, Active Comparator, Double-Blind, Multi-Center Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of ITCA 650 to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009950	Nicht E3
(434)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000311-26-HU	Nicht E2
(435)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000312-93-SE	Nicht E3
(436)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000313-19-HU	Nicht E2
(437)	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: 02.03.2018].	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000867-92-HU	
(438)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002159-16-FI	Nicht E3
(439)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002160-22-HU	Nicht E2
(440)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000093-50-SE	Nicht E3
(441)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000407-34-NO	Nicht E3
(442)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCT	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		R2006-001335-22-SE	
(443)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001392-37-AT	Nicht E1
(444)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002488-20-IT	Nicht E1
(445)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002950-32-DK	Nicht E6
(446)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005051-15-HU	Nicht E1
(447)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005101-64-IT	Nicht E3
(448)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005931-56-CZ	Nicht E2
(449)	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	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Mellitus With Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000019-27-LT	
(450)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE	Nicht E1
(451)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000755-33-FR	Nicht E1
(452)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001771-11-IT	Nicht E1
(453)	EUCTR2007-001888-29-DE	Chronic inflammatory activation in fat tissue: an atherogenic factor in severe coronary artery disease. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001888-29-DE	Nicht E1
(454)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002218-21-DE	Nicht E3
(455)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002245-20-DE	
(456)	EUCTR2007-003529-26-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003529-26-DE	Nicht E2
(457)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003548-32-SE	Nicht E2
(458)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003808-35-GB	Nicht E6
(459)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003937-17-IE	Nicht E1
(460)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003941-34-DE	Nicht E1
(461)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003963-31-SE	Nicht E6
(462)	EUCTR2007-	A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
	004137-42-AT	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004137-42-AT	
(463)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006074-28-SE	Nicht E6
(464)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE	Nicht E6
(465)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006693-28-GB	Nicht E6
(466)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE	Nicht E3
(467)	EUCTR2007-007805-58-DE	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007805-58-DE	Nicht E6
(468)	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	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		type 2 diabetic patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007865-19-DE	
(469)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000516-32-NL	Nicht E1
(470)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000521-19-NL	Nicht E1
(471)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI	Nicht E6
(472)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-HU	Nicht E1
(473)	EUCTR2008-000854-11-PL	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-PL	Nicht E3
(474)	EUCTR2008-001050-40-FR	A 26 week randomised, open labelled, parallel group, multi-national, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin versus sitagliptin and metformin with or without sulphonylurea, in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001050-40-FR	
(475)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001854-42-ES	Nicht E1
(476)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002607-12-GB	Nicht E6
(477)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003640-11-IT	Nicht E2
(478)	EUCTR2008-003803-30-IT	Effects of the treatment with metformin and/or sitagliptin on ß- cell function and insulin resistance in women with prior gestational diabetes. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003803-30-IT	Nicht E1
(479)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004412-12-SK	Nicht E2
(480)	EUCTR2008-004722-16-HU	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004722-16-HU	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(481)	EUCTR2008-004790-18-GB	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study - ROAD study pilot. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004790-18-GB	Nicht E3
(482)	EUCTR2008-004916-12-SK	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. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK	Nicht E1
(483)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005042-23-IT	Nicht E1
(484)	EUCTR2008-006317-25-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006317-25-DE	Nicht E6
(485)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006720-62-ES	Nicht E1
(486)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007334-22-DE	Nicht E1
(487)	EUCTR2008-	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
	007660-41-DE	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE	
(488)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI	Nicht E3
(489)	EUCTR2008-007945-29-SE	Treatment of LADA(latent autoimmune diabetes in the adult). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007945-29-SE	Nicht E1
(490)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009888-60-DE	Nicht E6
(491)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012213-22-HU	Nicht E1
(492)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012663-34-CZ	Nicht E3
(493)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCT	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		R2009-012776-27-GB	
(494)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	Nicht E3
(495)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015883-32-LT	Nicht E2
(496)	EUCTR2009-016243-20-BE	Efficacy of BI 10773 versus placebo and sitagliptin over 24 weeks in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-BE	Nicht E1
(497)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV	Nicht E1
(498)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017524-36-HU	Nicht E3
(499)	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-	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		MP Trial. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018070-64-FI	
(500)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018117-40-FR	Nicht E1
(501)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018318-62-HU	Nicht E3
(502)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019346-11-IT	Nicht E3
(503)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-DE	Nicht E3
(504)	EUCTR2010-020015-36-DE	N/A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020015-36-DE	Nicht E1
(505)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020234-26-GB	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(506)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE	Nicht E3
(507)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023759-27-GB	Nicht E1
(508)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023915-33-SK	Nicht E1
(509)	EUCTR2011-000483-94-GB	A study of an experimental new drug to treat diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000483-94-GB	Nicht E6
(510)	EUCTR2011-000518-21-DE	Comparison of fasting plasma glucose in patients treated with vildagliptin or sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000518-21-DE	Nicht E1
(511)	EUCTR2011-000602-22-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-HU	Nicht E6
(512)	EUCTR2011-000602-22-SK	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-SK	Nicht E6
(513)	EUCTR2011-000723-32-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012.	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-HU	
(514)	EUCTR2011-000723-32-SK	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-SK	Nicht E6
(515)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000893-68-ES	Nicht E6
(516)	EUCTR2011-002528-42-LV	A Study of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002528-42-LV	Nicht E1
(517)	EUCTR2011-002529-23-LT	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002529-23-LT	Nicht E1
(518)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003600-20-HU	Nicht E1
(519)	EUCTR2011-004622-96-ES	Study to test the safety, tolerability, and effectiveness of sitagliptin when compared to placebo in reducing the amount of insulin (with or without metformin) needed per day, to control blood sugar, over a 24-week period. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004622-96-ES	Nicht E3
(520)	EUCTR2011-006118-15-DE	Comparison of the glycemic profiles of vildagliptin and sitagliptin treatment in type-2 diabetic patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006118-15-DE	Nicht E6
(521)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000152-34-IT	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(522)	EUCTR2012-001868-29-LT	sitagliptin +simvastatin coadministration safety study. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001868-29-LT	Nicht E1
(523)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002422-78-GB	Nicht E3
(524)	EUCTR2012-003256-36-NL	The cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of the gut-hormone based therapies liraglutide and sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003256-36-NL	Nicht E6
(525)	EUCTR2012-004035-23-CZ	MK-0431A XR in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004035-23-CZ	Nicht E1
(526)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	Nicht E1
(527)	EUCTR2012-004931-22-ES	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004931-22-ES	Nicht E3
(528)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005483-10-IE	Nicht E1
(529)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005505-51-IE	Nicht E6
(530)	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.	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005660-98-SE	
(531)	EUCTR2013-001240-64-DK	Effect of intact GLP-1 (7-36) and GLP-1 metabolite (9-36) on coronary and peripheral vascular function in adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001240-64-DK	Nicht E1
(532)	EUCTR2013-001473-24-GB	An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus - IMPERIUM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001473-24-GB	Nicht E3
(533)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001764-35-DE	Nicht E1
(534)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003356-21-DE	Nicht E3
(535)	EUCTR2013-004275-12-GR	A study in Type 2 Diabetes Mellitus patients receiving blinded study drug to test a new study medication. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004275-12-GR	Nicht E3
(536)	EUCTR2013-004333-33-GB	Shockwave treatment for heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004333-33-GB	Nicht E1
(537)	EUCTR2013-005570-22-SE	Comparison between three different DPP-4 inhibitors on blood sugar and islet and gut hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005570-22-SE	Nicht E6
(538)	EUCTR2014-	Pilot Study with Treatment of Short Bowel Syndrome	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
	001941-25-DK	Patients with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor, Sitagliptin (Januvia®). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001941-25-DK	
(539)	EUCTR2014-002685-70-SE	Study of the counter-regulation to hypoglycemia during treatment with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002685-70-SE	Nicht E6
(540)	EUCTR2014-003532-39-NL	The effect of the diabetes medication sitagliptin on brown fat and whole-body metabolism in men with overweight and impaired glucose tolerance (or ‚pre-diabetes'). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003532-39-NL	Nicht E1
(541)	EUCTR2014-003583-20-DE	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003583-20-DE	Nicht E1
(542)	EUCTR2014-003792-34-DE	RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003792-34-DE	Nicht E1
(543)	EUCTR2014-005525-13-LT	Sitagliptin vs. Dapagliflozin As Add-on to Metformin in Subjects with Mild Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005525-13-LT	Nicht E3
(544)	EUCTR2015-001086-50-DK	Treatment of blood sugar variations in patients with prior gastric bypass surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001086-50-DK	Nicht E1
(545)	EUCTR2015-001351-71-DE	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001351-71-DE	Nicht E3
(546)	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: 02.03.2018]. Verfügbar	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	
(547)	EUCTR2015-004224-59-CZ	Sitagliptin add-on to Metformin up-titration Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004224-59-CZ	Nicht E3
(548)	EUCTR2015-004527-32-GB	Sitagliptin is an established diabetes drug medication that acts primarily by stimulating the body's ability to release insulin, leading to a lowering of blood sugar levels. This clinical trial will examine whether treatment with Sitagliptin can improve both depression and type 2 diabetes together. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004527-32-GB	Nicht E3
(549)	EUCTR2015-004825-14-ES	A 24-Week study to investigate the effects of saxagliptin,saxagliptin combined with dapagliflozin, sitagliptin and placebo in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	Nicht E3
(550)	EUCTR2015-004990-34-EE	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004990-34-EE	Nicht E2
(551)	EUCTR2015-005593-38-BE	Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005593-38-BE	Nicht E3
(552)	EUCTR2016-001120-54-GB	SIMPLANT. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001120-54-GB	Nicht E1
(553)	EUCTR2016-004480-39-DE	DPP-4 inhibition with sitagliptin and the risk for hypoglycaemia in the fasting state in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004480-39-DE	Nicht E1
(554)	IRCT20150616195 54N4	Sitagliptin and Pioglitazon effects in the treatment of diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015061619554N4	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(555)	IRCT20151028247 68N1	Effect of sitagliptin and glibenclamide on treatment diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT 2015102824768N1	Nicht E6
(556)	IRCT20161126311 04N1	Comparison of pioglitazone with sitagliptin effect in diabetes melitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT 2016112631104N1	Nicht E6
(557)	IRCT20170424671 2N3	Comparison of the Efficacy of Sitagliptin with Pioglitazone on the Control of Diabetic Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT 201704246712N3	Nicht E2
(558)	ISRCTN12039221	TriMaster - a research study to help improve treatment of type 2 diabetes, by learning how individuals respond to different blood sugar-lowering drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRC TN12039221	Nicht E3
(559)	ISRCTN14518136	Determination of capillary blood concentrations of the oral antidiabetics metformin and/or sitagliptin in dried blood spots. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRC TN14518136	Nicht E5
(560)	ISRCTN26805203	Using two drugs in combination at the start of drug treatment for type 2 diabetes vs using a single drug. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRC TN26805203	Nicht E1
(561)	ISRCTN33414972	Mechanisms of action of hypoglycemic drugs in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRC TN33414972	Nicht E1
(562)	ISRCTN78649100	A study investigating the effects of sitagliptin on heart muscle performance in patients with heart disease and diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRC TN78649100	Nicht E3
(563)	ISRCTN91540163	Understanding individual variation in treatment response in type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRC TN91540163	Nicht E1
(564)	JPRN-JapicCTI-	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study -	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
	060292	Metformin add-on Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060292	
(565)	JPRN-JapicCTI-060293	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study - Glimepiride add-on Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060293	Nicht E2
(566)	JPRN-JapicCTI-060294	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study - Long-term Treatment Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060294	Nicht E2
(567)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111668	Nicht E1
(568)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121767	Nicht E1
(569)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121780	Nicht E2
(570)	JPRN-JapicCTI-121813	Drug-drug interaction study of SMP-508 and sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121813	Nicht E1
(571)	JPRN-JapicCTI-153068	A phase 2, randomized, double-blind, dose finding study of DS-8500a in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153068	Nicht E2
(572)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		-JapicCTI-163136	
(573)	JPRN-JMA-IIA00036	The effects of sitagliptin on lipid and glucose metabolism. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00036	Nicht E3
(574)	JPRN-JMA-IIA00044	Prospective observation study of Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00044	Nicht E5
(575)	JPRN-UMIN000002978	The evaluation of insulin secretion pattern on Japanese type 2 diabetes under the usage of DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002978	Nicht E5
(576)	JPRN-UMIN000003057	A study on efficacy and safety of a DPP-IV inhibitor in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003057	Nicht E5
(577)	JPRN-UMIN000003170	Effect of miglitol and sitagliptin on incretin levels. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003170	Nicht E3
(578)	JPRN-UMIN000003362	Multi-centered open-label, observational study of Sitagliptin in West Tokyo Area. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003362	Nicht E5
(579)	JPRN-UMIN000003479	The comparative study about the efficacy and safety of alternative DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) inhibitor sitagliptin and the rapid-acting insulin secretagogue (glinide) in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003479	Nicht E3
(580)	JPRN-UMIN000003503	An open label, randomized control study for the comparison of effectiveness between Alfa-Glucosidase inhibitor and Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor in people with type 2 diabetes treated diet therapy and/or single oral hypoglycemic agent. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003503	Nicht E6
(581)	JPRN-UMIN000003563	Intervention of Type 2 DM with Sitagliptin or High dose Metformin Trial in Kobe:INSIGHT-KOBE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003563	
(582)	JPRN-UMIN000003584	Switching from sulfonylurea to sitagliptin among type 2 diabetic patients in combination with metformin or pioglitazone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003584	Nicht E5
(583)	JPRN-UMIN000003693	Study for prevention of autoimmune non-insulin-dependent diabetes mellitus with sitagliptin (SPAN-S). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003693	Nicht E3
(584)	JPRN-UMIN000003775	Adding of sitagliptin phosphate hydrate to combination therapy with pegylated interferon alpha 2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003775	Nicht E1
(585)	JPRN-UMIN000003953	A group comparison between gliclazide and glimepiride among type 2 diabetic patients using sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003953	Nicht E3
(586)	JPRN-UMIN000003989	Effects of sitagliptin addition versus sulfonylurea intensification on beta cell function in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea: a randomized, multicenter, open-label trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003989	Nicht E3
(587)	JPRN-UMIN000004121	Reseach into the effects of sitagliptin on blood sugar control in patients with type2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004121	Nicht E5
(588)	JPRN-UMIN000004236	The effects of sitagliptin as a DPPIV inhibitor on vascular endothelial and autonomic nerve functions in patients with type II diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004236	Nicht E5
(589)	JPRN-UMIN000004490	Program of vascular evaluation under glucose control by DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004490	Nicht E1
(590)	JPRN-	A comparative study of Sitagliptin- Glimepiride	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
	UMIN000004645	combinational therapy and Glimepiride monotherapy on the patients with diabetes mellitus after pancreatic biliary diseases including malignant disorders related subtotal pancreatectomy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004645	
(591)	JPRN-UMIN000004656	Serum PAI-1 levels in type 2 diabetic patients on sitagliptin treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004656	Nicht E5
(592)	JPRN-UMIN000004657	The effect of sitagliptin on serum PAI-1 concentration in type 2 diabetic patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004657	Nicht E5
(593)	JPRN-UMIN000004670	Evaluation of the efficacy in exchanging Mitiglinide for Sitagliptin in good control type2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004670	Nicht E5
(594)	JPRN-UMIN000004674	Examine the comparative availability of DPP-4 Inhibitor versus Alfa-glycosidase inhibitor for the type 2 diabetic patient who was treated with Sulfonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004674	Nicht E3
(595)	JPRN-UMIN000004675	Examine the comparative availability of DPP-4 Inhibitor versus Alfa-glycosidase inhibitor for the type 2 diabetic patient who was treated with Pioglitazone or Metohormine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004675	Nicht E1
(596)	JPRN-UMIN000004716	Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004716	Nicht E3
(597)	JPRN-UMIN000004744	Comparison of 24-hour glycemic excursions in patients with type 2 diabetes receiving additional anti-diabetic agents, acarbose versus sitagliptin, by using continuous glucose monitoring (CGM). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004744	Nicht E5
(598)	JPRN-UMIN000004791	The effect of sitagliptin on insulin secretion in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		-UMIN000004791	
(599)	JPRN-UMIN000004834	Collaborative study for HyperglycemIc patients by Pitavastatin INtervention. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004834	Nicht E3
(600)	JPRN-UMIN000004881	DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4) inhibitor Sitagliptin Phosphate Hydrate study to the inhibition of extension atherosclerosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004881	Nicht E1
(601)	JPRN-UMIN000004916	Jikei SiTagliptin vs Alpha-glucosidase inhibitor treatment Research by CGM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004916	Nicht E3
(602)	JPRN-UMIN000004955	Comparison of the effect on vascular endothelial function and systemic metabolism in type 2 diabetic patients between sitagliptin and glimepiride -prospective randomized controlled trial-. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004955	Nicht E3
(603)	JPRN-UMIN000004970	Randomised, parallel-group trial to compare the efficacy and safety of GLP-1 analogue: liraglutide and DPP-4 inhibitor: sitagliptin as combination therapy in subjects with type 2 diabetes using sulfonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004970	Nicht E3
(604)	JPRN-UMIN000004985	The effect of sitagliptin on pancreatic beta-cell protection for the type 2 diabetic patients treated with sulfonylurea : a prospective randomized, multicenter, open-label, comparative study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004985	Nicht E1
(605)	JPRN-UMIN000005013	Okayama prospective oBservational study for the Effect by Sitagliptin on obesE type2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005013	Nicht E5
(606)	JPRN-UMIN000005076	Sitagliptin Use and its Continuous Glycemic Control Effcets in Japanese patients with type 2 diabetes in Saitama. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005076	Nicht E5
(607)	JPRN-	Efficacy of Sitagliptin added to sulfonylurea in subjects	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
	UMIN000005178	with poorly controlled type 2 diabetes (STRICT-1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005178	
(608)	JPRN-UMIN000005253	Effect of Metformin on the esRAGE levels in type 2 diabetic patients: the Metformin Sitagliptin Randomized Trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005253	Nicht E3
(609)	JPRN-UMIN000005283	Effect of DPP-4 inhibitor on insulin secretion and insulin sensitivity. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005283	Nicht E3
(610)	JPRN-UMIN000005291	The long-term efficacy and safety of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, in patients with type 2 diabetes, who had been treated with a glinid. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005291	Nicht E1
(611)	JPRN-UMIN000005337	The effect on the renal functions and blood pressure of DPP-4 Inhibitor for the type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005337	Nicht E5
(612)	JPRN-UMIN000005376	Comparison of effect of sitagliptin and nateglinide on postprandial glucose level and secretion of insulin and glucagon after meal tolerance test in early type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005376	Nicht E3
(613)	JPRN-UMIN000005415	Japan Prospective Long Term Clinical Trial in Type 2 Diabetes Patients with Sulfonyl Urea and Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005415	Nicht E5
(614)	JPRN-UMIN000005460	Efficacy of Sitagliptin on glycaemic control in drug naïve patients with type 2 diabetes (STRICT-2). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005460	Nicht E3
(615)	JPRN-UMIN000005471	Comparison of efficacy between DPP-4 inhibitor up-titration vs addition of acarbose in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018].	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005471	
(616)	JPRN-UMIN000005498	Sitagliptin Add-on to Sulfonylurea Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005498	Nicht E5
(617)	JPRN-UMIN000005499	Sitagliptin BOT study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005499	Nicht E5
(618)	JPRN-UMIN000005517	JIKEI mitigulinide vs sitagliptin study on glycemic variance using continuous glucose monitoring. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005517	Nicht E3
(619)	JPRN-UMIN000005627	Effects of sitagliptin and vildagliptin on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes -prospective open-label controlled study-. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005627	Nicht E3
(620)	JPRN-UMIN000005663	Multicenter observational study of the efficancy of sitagliptin in patients at high risk of cardiovascular disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005663	Nicht E5
(621)	JPRN-UMIN000005666	Effect of sitagliptin on ectopic fat accumulation and glucose metabolism. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005666	Nicht E5
(622)	JPRN-UMIN000005681	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of sitagliptin and alogliptin on postprandial glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005681	Nicht E3
(623)	JPRN-UMIN000005682	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of sitagliptin and voglibose on postprandial glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005682	Nicht E3
(624)	JPRN-UMIN000005769	Usefulness of sitagliptin for type 2 diabetes pacients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005769	
(625)	JPRN-UMIN000005994	Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a multicentre observational study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005994	Nicht E5
(626)	JPRN-UMIN000006004	The investigation of the predictable markers of Sitagliptin effect on glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006004	Nicht E5
(627)	JPRN-UMIN000006098	The study to explore the effecs of miglitol and sitagliptin on the responses of active gastric inhibitory polypeptide responses and the changes in body weight and visceral fat mass in type 2 diabetic patients with obesity. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006098	Nicht E3
(628)	JPRN-UMIN000006213	Effect of sitagliptin on the rate of gastric emptying. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006213	Nicht E3
(629)	JPRN-UMIN000006217	Difference in effect on post-meal lipid, proinsulin, GIP and GLP-1 between Sitagliptin, Vildagliptin and Alogliptin in T2DM using DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006217	Nicht E3
(630)	JPRN-UMIN000006278	Comparison of effectiveness of sitagliptin and nateglinide in type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006278	Nicht E6
(631)	JPRN-UMIN000006401	Effect of sitagliptin on insulin secretion and glucose metabolism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006401	Nicht E5
(632)	JPRN-UMIN000006432	Early treatment of glucose toxicity with sitagliptin prevent progression of arteriosclerosis in cardiovascular disease patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006432	Nicht E3
(633)	JPRN-UMIN000006511	Effects of sitagliptin and sulfonylurea on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes fairly or poorly controlled with oral agents including	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		sulfonylurea : a prospective randomized, multicenter, open-label trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006511	
(634)	JPRN-UMIN000006577	JIKEI Comparing of Alogliptin and Sitagliptin Trial with continuous glucose monitoring. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006577	Nicht E3
(635)	JPRN-UMIN000006630	Compare the add-on effects in glycemic control and durability of sitagliptin and alfa-glucosidase inhibitor uncontrolled with metformin monotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006630	Nicht E3
(636)	JPRN-UMIN000006799	Comparison of DPP-4 inhibitor, sitagliptin and nateglinide, and liraglutide and exenatide in type 2 diabetes: a CGM based-study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006799	Nicht E3
(637)	JPRN-UMIN000006836	Role of Diabetes in heart failure with preserved left ventricular function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006836	Nicht E1
(638)	JPRN-UMIN000006959	The efficacy of GLP-1 receptor agonist on glycemic control in type 2 diabetes with inadequate DPP-4 inhibitor therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006959	Nicht E3
(639)	JPRN-UMIN000007009	Liraglutide versus insulin detemir , the effective switch from intensive insulin therapy to the once-daily injection in patients with well controlled type 2 diabetes : a randomized controlled trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007009	Nicht E2
(640)	JPRN-UMIN000007051	Switch to oral hypoglycemic agent therapy from insulin injection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007051	Nicht E3
(641)	JPRN-UMIN000007056	Multicenter,randomized,crossover clinical trial comparing the effects of Alogliptin and Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		-UMIN000007056	
(642)	JPRN-UMIN000007075	Efficacy of the combined therapy of sitagliptin and insulin in japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007075	Nicht E4
(643)	JPRN-UMIN000007078	Comparative study of sitagliptin, vildagliptin and alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and/or sulfonylurea: a randomized, open labeled trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007078	Nicht E3
(644)	JPRN-UMIN000007106	Trial of Atheroma Regression Evaluated with Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound by administering Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007106	Nicht E1
(645)	JPRN-UMIN000007340	Sitagliptin Acute Coronary Syndrome Randomised Investigation Registry. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007340	Nicht E2
(646)	JPRN-UMIN000007396	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007396	Nicht E1
(647)	JPRN-UMIN000007472	Comparison of Sitagliptin vs Conventional therapy On Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007472	Nicht E3
(648)	JPRN-UMIN000007477	Study on usefulness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007477	Nicht E5
(649)	JPRN-UMIN000007487	Blood-Glucose reduction in Type 2 Diabetes Patients when using two different DPP-4, alogliptin or sitagliptin during 52-week administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007487	Nicht E3
(650)	JPRN-UMIN000007687	Jikei-Vildagliptin and sitagliptin with CGM TO Real blood glucose control In type 2 diAbetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		-UMIN000007687	
(651)	JPRN-UMIN000007706	Research study of sitagliptin and miglitol on type 2 diabetes patients during insulin administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007706	Nicht E2
(652)	JPRN-UMIN000007900	Effect of Sitagliptin on Plaques and Cardiac Function following ACS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007900	Nicht E1
(653)	JPRN-UMIN000007926	Study of Sitagliptin Treatment for Glycemic Control and Prevention of GAD-Ab Positive Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus in Osaka. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007926	Nicht E1
(654)	JPRN-UMIN000008155	Effect of DPP-4 inhibitor or Metformin on insulin therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008155	Nicht E1
(655)	JPRN-UMIN000008274	Comparison of the effects of sitagliptin and mitiglinide/voglibose fixed-dose combination tablets on glucose metabolism in patients with uncontrolled type-2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008274	Nicht E3
(656)	JPRN-UMIN000008344	The impact of DPP-4 inhibitor on daily glucose profile and coronary plaque character in diabetic patients with coronary artery disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008344	Nicht E3
(657)	JPRN-UMIN000008474	Effect of repaglinide or sitagliptin upon glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008474	Nicht E3
(658)	JPRN-UMIN000008692	Study of the combination use effect of DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008692	Nicht E3
(659)	JPRN-UMIN000008804	Influence of soluble CD26 to the improvement of blood glucose by Dipeptidyl peptidase-4 inhibitory drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN	Nicht E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		-UMIN000008804	
(660)	JPRN-UMIN000008806	The effects of a DPP4 inhibitor on endothelial function in diabetic patients with coronary artery disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008806	Nicht E5
(661)	JPRN-UMIN000008815	The effect of DPP-4 inhibitor on pancreatic beta cell function and renal function in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008815	Nicht E3
(662)	JPRN-UMIN000008884	A Step therapy by a premixed insulin therapies in poor control with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008884	Nicht E2
(663)	JPRN-UMIN000009332	Impact of Sitagliptin on Diabetes Mellitus in Japanese elderly patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009332	Nicht E5
(664)	JPRN-UMIN000009502	Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009502	Nicht E3
(665)	JPRN-UMIN000009525	Clinical study on glycemic excursion improvements with a DPP-4 inhibitor and a glinide in patients with type 2 diabetic mellitus - a comparative efficacy analysis using continuous glucose monitoring (CGM) -. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009525	Nicht E3
(666)	JPRN-UMIN000009544	Comparison of efficacy of sitagliptin dose-up and that of glimepiride dose-up in Japanese subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on combination therapy with sitagliptin and glimepiride. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009544	Nicht E3
(667)	JPRN-UMIN000009908	In combination therapy with insulin and DPP-4 inhibitor sitagliptin Study of efficacy and safety. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009908	Nicht E5
(668)	JPRN-	Effect of sitagliptin on vascular endothelial function in	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
	UMIN000009948	Type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009948	
(669)	JPRN-UMIN000009950	Effect of Sitagliptin And Miglitol on Insulin Therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009950	Nicht E3
(670)	JPRN-UMIN000009981	The effect of single administration of alpha-glucosidase inhibitors or sitagliptin on glucose metabolism and gut-derived hormones. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009981	Nicht E2
(671)	JPRN-UMIN000009988	Effects of repaglinide and sitagliptin on daily glucose swing and endothelial function: an open-label parallel-group randomized trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009988	Nicht E6
(672)	JPRN-UMIN000010051	Combined efficacy of DPP-4 inhibitor in type 2 diabetic patients in the medical treatment of Sulfonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010051	Nicht E3
(673)	JPRN-UMIN000010157	Efficacy and safety of sitagliptin as add-on therapy to multiple daily insulin injections therapy in inadequately controlled Japanese subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010157	Nicht E5
(674)	JPRN-UMIN000010199	Comparison of vildagliptin versus sitagliptin in combination with insulin using continuous glucose monitoring -prospective, randomized, open-label study -. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010199	Nicht E3
(675)	JPRN-UMIN000010211	Effect of high-dose DPP-4 inhibitor or single-dose rapid-acting insulin on glycemic control in type 2 diabetic patients treated with regular-dose DPP-4 inhibitor and long-acting insulin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010211	Nicht E2
(676)	JPRN-UMIN000010376	Sitagliptin Trial For Safety And Efficacy In Elderly Patients With Moderately Controlled Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		-UMIN000010376	
(677)	JPRN-UMIN000010397	Effect of combination therapy with DPP-4 inhibitor and omega 3-fatty acid on glycemic control in type2 diabetes with dyslipidemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010397	Nicht E5
(678)	JPRN-UMIN000010645	Active GLP-1 as prediction Factor of Effect of Sitagliptin on patients with Type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010645	Nicht E5
(679)	JPRN-UMIN000010871	The effects of sitagliptin on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010871	Nicht E1
(680)	JPRN-UMIN000010998	Comparison between the clinical efficacy of linagliptin and sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010998	Nicht E3
(681)	JPRN-UMIN000011101	The inhibitory effects of the DPP-4 inhibitor for progression of diabetic nephropathy, in the patients with type 2 diabetes in Japan. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011101	Nicht E5
(682)	JPRN-UMIN000011117	The effect of sitagliptin or alogliptin on blood glucose levels and vascular endothelial function in type2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011117	Nicht E3
(683)	JPRN-UMIN000011189	The effect of Sitagliptin on the acute insulin response in the meal tolerance test in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011189	Nicht E3
(684)	JPRN-UMIN000011243	Comparison of the hypoglycemic effect of sitagliptin versus the combination of mitiglinide and voglibose in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011243	Nicht E3
(685)	JPRN-UMIN000011263	Impact of Sitagliptin on the Progression of Coronary Atherosclerosis in Diabetes Patients with Angina Pectoris. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011263	
(686)	JPRN-UMIN000011346	Insulin combined with the DPP-4 inhibitor sitagliptin for diabetes: evaluation study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011346	Nicht E5
(687)	JPRN-UMIN000011420	Add-on or switch to repaglinide for type 2 diabetes with sitagliptin: Randomized controlled open-labelled trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011420	Nicht E3
(688)	JPRN-UMIN000011788	The efficacy of DPP-4 inhibitors and alpha glucosidase inhibitors for type 2diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011788	Nicht E5
(689)	JPRN-UMIN000011864	Comparison of effects of a DPP-4 inhibitor and an alpha-glucosidase inhibitor on visceral fat and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011864	Nicht E3
(690)	JPRN-UMIN000011894	Sitagliptin Utilization in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease for Improving Cardiovascular Outcomes (SUPERIOR study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011894	Nicht E1
(691)	JPRN-UMIN000012068	DIrect Effect of DPP-4 inhibitor on HbA1c levels and Renal Dysfunction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012068	Nicht E3
(692)	JPRN-UMIN000012110	Clinical Characteristics of Japanese Type 2 Diabetic Patients Responsive to Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012110	Nicht E3
(693)	JPRN-UMIN000012137	Comparison study between sitagliptin and vildagliptin on the glucose fluctuation and endothelial function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012137	Nicht E3
(694)	JPRN-UMIN000012174	The effect of sitagliptin on circadian rhythm in blood glucose using CGM (continuous glucose monitoring) in the elderly patients with diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012174	
(695)	JPRN-UMIN000012209	Assessment of medical treatment of diabetes on comorbid diastolic let-ventricular dysfunction observed by cardiac MRI in diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012209	Nicht E1
(696)	JPRN-UMIN000012513	The improvement effect of liver dysfanction and inhibitory effect of fibrosis marker by sitagliptin or repaglinide treatment for fatty liver(liver dysfunction) patients with type2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012513	Nicht E3
(697)	JPRN-UMIN000012642	Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012642	Nicht E5
(698)	JPRN-UMIN000012735	Effects of sitagliptin on daily glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetic outpatients inadequately controlled with insulin therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012735	Nicht E5
(699)	JPRN-UMIN000012914	Investigation of incretin's effect using clamp method. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012914	Nicht E5
(700)	JPRN-UMIN000013023	Effects of monounsaturated fatty acid and sitagliptin on insulin secretion and endothelial function (EMSIE study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013023	Nicht E3
(701)	JPRN-UMIN000013212	Impact on the Estimated Prohormone Convertase Enzyme Activity (PC1/3 and 2) in Japanese Type 2 Diabetes Treated with Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013212	Nicht E5
(702)	JPRN-UMIN000013218	Effects of Sitagliptin on Glycemic Control and Lipoprotein Metabolism (GLORIA). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013218	Nicht E5
(703)	JPRN-UMIN000013244	Effects of miglitol on glucose metabolism and gut-derived hormones in type 2 diabetes who lose response to	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013244	
(704)	JPRN-UMIN000013356	Effects of DPP4 inhibitor, sitagliptin or Sulfonylurea on intrahepatic adipose mass and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes accompanied by fatty liver : a prospective randomized, open-label trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013356	Nicht E3
(705)	JPRN-UMIN000013509	Effects of combination therapy with sitagliptin and metformin on glycemic control-related factor, beta-cell function, lipid profile, and kidney function in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013509	Nicht E5
(706)	JPRN-UMIN000013827	Efficacy of combination therapy of sitagliptin and low-dose glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with high-dose glimepiride. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013827	Nicht E3
(707)	JPRN-UMIN000014014	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation Extension Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014014	Nicht E5
(708)	JPRN-UMIN000014139	Comparison of efficacy and safety of sitagliptin or ipragliflozin in type 2 diabetic patients with insulin therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014139	Nicht E3
(709)	JPRN-UMIN000014467	Research of second line anti-diabetes drug for patients with Type-2 diabetes who received Sitagliptin as first line. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014467	Nicht E3
(710)	JPRN-UMIN000014738	A randomized and comparative study of ipragliflozin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014738	Nicht E3
(711)	JPRN-UMIN000015033	Comparison of DPP-4 Inhibitors versus Dapagliflozin in combination with insulin using continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus - prospective randomized controlled trial-. ICTRP. 2017.	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	
(712)	JPRN-UMIN000015685	Investigation of the impact of DPP-4 inhibition on serum brain natriuretic peptide level of diabetic patients with congestive heart failure. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015685	Nicht E5
(713)	JPRN-UMIN000015873	Comparison of SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors for diabetic macular edema. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015873	Nicht E3
(714)	JPRN-UMIN000016072	The renoprotective effect and safety of a DPP-4 inhibitor, Sitagliptin, in type 2 diabetic patients with a renal dysfunction when changed from other DPP-4 inhibitors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016072	Nicht E5
(715)	JPRN-UMIN000016645	Prospective Observational study of Sitagliptin in Subjects with type 2 Diabetes and Chronic Renal Failure. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016645	Nicht E5
(716)	JPRN-UMIN000017180	The effects of Teneligliptin on endothelial function in type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017180	Nicht E3
(717)	JPRN-UMIN000017566	Comparison of sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017566	Nicht E3
(718)	JPRN-UMIN000017861	assessment in patients with Type 2 diabetes mellitus in addition to cOronary artery disease after Percutaneous coronary intervention with regard to Sitagliptin-induced COronary plaque REgression (TOP-SCORE). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017861	Nicht E2
(719)	JPRN-UMIN000018364	Randomized comparative study of ipragliflozin combination therapy and sitagliptin combination therapy in patients with type 2 diabetes administrating metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018364	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(720)	JPRN-UMIN000018740	Effects of exenatide extended-release in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018740	Nicht E3
(721)	JPRN-UMIN000019033	Comparison of glycemic variations in Japanese patients with type 2 diabetes, between metformin high dose group and combination of metformin and sitagliptin or linagliptin group as assessed by continuous glucose monitoring (CGM). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019033	Nicht E3
(722)	JPRN-UMIN000019154	Study on the effects of sitagliptin on glycemic control in newly treated or uncontrolled patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019154	Nicht E5
(723)	JPRN-UMIN000019867	Efficacy of Sitagliptine on Bone and Mineral Metabolism:S-BMM study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019867	Nicht E2
(724)	JPRN-UMIN000020968	The clinical study to explore the effects of DPP-4 inhibitors on responses of lipid. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020968	Nicht E3
(725)	JPRN-UMIN000020984	The clinical study to explore the effects of SGLT2-inhibitors or DPP-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020984	Nicht E3
(726)	JPRN-UMIN000021658	Investigation on efficacy and safety of order of SGLT-2 inhibitor and DPP-4 inhibitor administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021658	Nicht E3
(727)	JPRN-UMIN000022885	Comparison of efficacy of Teneligliptin and Sitagliptin for glucose fluctuation in Type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022885	Nicht E3
(728)	JPRN-UMIN000023243	Comparison of the efficacy of sitagliptin 25mg and teneligliptin 20mg in patient with type2 diabetes and chronic kidney disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		-UMIN000023243	
(729)	JPRN-UMIN000023245	Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of sitagliptin in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023245	Nicht E5
(730)	JPRN-UMIN000024248	Impact of Empagliflozin on Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024248	Nicht E3
(731)	JPRN-UMIN000024427	Comparison of dapagliflozin, sitagliptin, and metformin as initial drug therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427	Nicht E3
(732)	JPRN-UMIN000024511	Crossover evaluation of anagliptin versus sitagliptin on blood glucose levels using continuous glucose monitoring system in insulin-treated type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024511	Nicht E3
(733)	JPRN-UMIN000025036	Study to explore the effects of miglitol or sitagliptin on the incretin responses and respiratory metabolism function in type 2 diabetic patients with obesity. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025036	Nicht E2
(734)	JPRN-UMIN000026340	A proSpective randomized Study comparing the effects of Empagliflozin versus sitagliptin on cardiac fat and function in patients with Type 2 diabetes (ASSET study). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026340	Nicht E3
(735)	JPRN-UMIN000026442	Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442	Nicht E5
(736)	JPRN-UMIN000026766	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of exenatide and sitagliptin on glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026766	Nicht E3
(737)	JPRN-	A prospective Randomized study comparing the effects of	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
	UMIN000026791	Empagliflozin versus Sitagliptin on Intra hepatic lipid content and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes patients / Resistance study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026791	
(738)	JPRN-UMIN000028014	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (DIVERSITY-CVR study). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028014	Nicht E3
(739)	JPRN-UMIN000028438	Investigation of renal protective effects of SGLT2 inhibitor by using renal doppler ultrasonography. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438	Nicht E5
(740)	JPRN-UMIN000028664	Study of Effects of Sitagliptin on Diabetic Atherosclerosis by Gray-Scale Median (GSM) - SPIKE Sub Study -. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028664	Nicht E1
(741)	JPRN-UMIN000029194	Investigation of the effect of empagliflozin on cardiac sympathetic and parasympathetic nerve activity in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029194	Nicht E1
(742)	JPRN-UMIN000029551	Expectation of cutting down of medical bills by administering half-dose sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029551	Nicht E2
(743)	JPRN-UMIN000029640	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (sub study). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029640	Nicht E2
(744)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086502	Nicht E2
(745)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086515	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(746)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087516	Nicht E2
(747)	NCT00094757	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094757	Nicht E2
(748)	NCT00094770	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094770	Nicht E2
(749)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (0431-028)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00095056	Nicht E2
(750)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00103857	Nicht E3
(751)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00106704	Nicht E2
(752)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127192	Nicht E2
(753)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289848	Nicht E2
(754)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00305604	Nicht E2
(755)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337610	
(756)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00350779	Nicht E1
(757)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363519	Nicht E1
(758)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363844	Nicht E1
(759)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363948	Nicht E1
(760)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00364377	Nicht E1
(761)	NCT00371007	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371007	Nicht E1
(762)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372060	Nicht E1
(763)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00395343	Nicht E1
(764)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397631	Nicht E1
(765)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		0411411	
(766)	NCT00411554	A Study of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Diet/Exercise Therapy (0431-054)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411554	Nicht E2
(767)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00418366	Nicht E2
(768)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420511	Nicht E2
(769)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00425490	Nicht E6
(770)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449930	Nicht E1
(771)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00451113	Nicht E1
(772)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466518	Nicht E1
(773)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00477581	Nicht E6
(774)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481663	Nicht E2
(775)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018].	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482079	
(776)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482729	Nicht E2
(777)	NCT00484419	Effects of Colesevelam HCl, Rosiglitazone, Sitagliptin on Control of Blood Glucose and Lipids in Type 2 Diabetes Patients Whose Blood Glucose Isn‘t Completely Controlled With Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00484419	Nicht E6
(778)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501657	Nicht E6
(779)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509236	Nicht E2
(780)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509262	Nicht E2
(781)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511108	Nicht E1
(782)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532935	Nicht E1
(783)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541229	Nicht E1
(784)	NCT00541450	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK0431A in Comparison to a Commonly Used Medication in Patients With Type 2 Diabetes (0431-	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		068)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541450	
(785)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541775	Nicht E1
(786)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545584	Nicht E1
(787)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551590	Nicht E1
(788)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616811	Nicht E1
(789)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627744	Nicht E1
(790)	NCT00631488	A Study to Test the Effectiveness and Safety of MK0893 in Combination With Other Drugs Used to Treat Type 2 Diabetes (0893-015). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631488	Nicht E3
(791)	NCT00637273	A Study to Compare the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly to Those of Sitagliptin and Pioglitazone,in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Metformin (DURATION - 2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637273	Nicht E1
(792)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642278	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(793)	NCT00642798	An Open-Label, Single- & Multiple-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of Sitagliptin 100 mg in Healthy Chinese Adult Subjects (0431-108)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642798	Nicht E1
(794)	NCT00650143	Sitagliptin Plus Granulocyte-colony Stimulating Factor in Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650143	Nicht E1
(795)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659711	Nicht E2
(796)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660075	Nicht E6
(797)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673894	Nicht E1
(798)	NCT00676338	Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection Versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00676338	Nicht E2
(799)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683735	Nicht E1
(800)	NCT00684528	A Double-Blind, Randomized, Active-Comparator (Metformin) Controlled, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Strategy to Start Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Janumet™ Compared to Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684528	Nicht E3
(801)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686634	
(802)	NCT00696826	A Study of MK0431 in Patients WIth Hepatic Insufficiency (0431-017)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696826	Nicht E6
(803)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696982	Nicht E1
(804)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699322	Nicht E6
(805)	NCT00701090	A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090	Nicht E1
(806)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704132	Nicht E2
(807)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721552	Nicht E1
(808)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00722371	Nicht E1
(809)	NCT00729326	Comparison of the Effect of Exenatide Versus Sitagliptin on 24-hour Average Glucose in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin or a Thiazolidinedione. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729326	Nicht E2
(810)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081).	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730275	
(811)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732121	Nicht E1
(812)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474	Nicht E3
(813)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00740363	Nicht E2
(814)	NCT00747383	How Improvement in Control of Diabetes Influences the Production of a Hormone Produced in the Gut Which Improves the Release and Action of Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747383	Nicht E1
(815)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758069	Nicht E1
(816)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760344	Nicht E1
(817)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00766441	Nicht E6
(818)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768651	Nicht E1
(819)	NCT00770081	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (28-week Extension Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770081	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(820)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775684	Nicht E3
(821)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790205	Nicht E1
(822)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790348	Nicht E5
(823)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795275	Nicht E1
(824)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00806520	Nicht E5
(825)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813228	Nicht E1
(826)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813995	Nicht E1
(827)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820573	Nicht E6
(828)	NCT00830076	A Study of the Effects of Co-Administration of Sitagliptin (MK-0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (MK-0431-110). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830076	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(829)	NCT00832390	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin in Recently Diagnosed, Naive Type 2 Diabetics With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (0431-158). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832390	Nicht E1
(830)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832624	Nicht E5
(831)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833027	Nicht E5
(832)	NCT00837577	MK0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial -Add-on to Voglibose Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-104). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837577	Nicht E3
(833)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837759	Nicht E1
(834)	NCT00838903	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903	Nicht E3
(835)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842556	Nicht E1
(836)	NCT00847080	Treatment With Sitagliptin for Reactive Hypoglycemia Secondary to Dysinsulinism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847080	Nicht E3
(837)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		0854035	
(838)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	Nicht E3
(839)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00860288	Nicht E3
(840)	NCT00870194	A Comparison of Adding Exenatide With Switching to Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control With Sitagliptin Plus Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870194	Nicht E3
(841)	NCT00871507	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (Explores What the Body Does to the Drug), and Pharmacodynamics (Explores What a Drug Does to the Body) of JNJ-38431055 in Volunteers With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871507	Nicht E6
(842)	NCT00875394	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin Added to the Regimen of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (0431-189). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875394	Nicht E1
(843)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885352	Nicht E3
(844)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885638	Nicht E1
(845)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888238	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(846)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901979	Nicht E6
(847)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00929201	Nicht E1
(848)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936663	Nicht E3
(849)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939939	Nicht E6
(850)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00944450	Nicht E1
(851)	NCT00947011	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947011	Nicht E1
(852)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957060	Nicht E1
(853)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958269	Nicht E3
(854)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960453	Nicht E1
(855)	NCT00961480	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Co-administration of Sitagliptin and Metformin as Individual	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Tablets (0431A-095). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961480	
(856)	NCT00961857	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Concomitant Administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-048). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961857	Nicht E1
(857)	NCT00964184	Phenotypic and Genetic Correlates of Diabetes (Non-Type 1) in Young Non-Obese Asian Indians in North India and A Study to Evaluate the Efficacy of Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) in a Sub-group of the Study Population. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964184	Nicht E1
(858)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00967798	Nicht E1
(859)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00968006	Nicht E5
(860)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00969566	Nicht E5
(861)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971659	Nicht E1
(862)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975052	Nicht E1
(863)	NCT00976261	A 2-Part Trial in Subjects With Type 2 Diabetes and in Healthy Subjects to Evaluate GSK1614235, a New Glucose Lowering Drug to Treat Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976261	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(864)	NCT00976937	24-week Study Comparing Lixisenatide to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 Years. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976937	Nicht E3
(865)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978796	Nicht E2
(866)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984867	Nicht E3
(867)	NCT00993187	Efficacy and Safety of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination (FDC) Compared to Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-202). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993187	Nicht E3
(868)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998686	Nicht E3
(869)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006018	Nicht E1
(870)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01028391	Nicht E3
(871)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034111	Nicht E5
(872)	NCT01035879	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MBX-2982 Administered Daily for 4 Weeks as Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		1035879	
(873)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038648	Nicht E1
(874)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01046110	Nicht E1
(875)	NCT01054118	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Doses of JNJ-38431055, Sitagliptin, and Co-administration of JNJ-38431055 and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054118	Nicht E1
(876)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059825	Nicht E3
(877)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01062048	Nicht E5
(878)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065766	Nicht E5
(879)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01073826	Nicht E1
(880)	NCT01076075	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076075	Nicht E3
(881)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076088	Nicht E3
(882)	NCT01089790	Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01089790	
(883)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01092663	Nicht E3
(884)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093651	Nicht E1
(885)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093794	Nicht E1
(886)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095991	Nicht E6
(887)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096277	Nicht E2
(888)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098539	Nicht E3
(889)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01099618	Nicht E3
(890)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100125	Nicht E1
(891)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106677	
(892)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106690	Nicht E3
(893)	NCT01119846	A Study in Type 2 Diabetics of Single and Multiple Doses of Orally Administered GSK1292263 to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119846	Nicht E3
(894)	NCT01128621	A Study in Type 2 Diabetic Subjects on Stable Metformin Therapy to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Co-administering Single and Multiple Oral Doses of GSK1292263. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128621	Nicht E1
(895)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131182	Nicht E5
(896)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137812	Nicht E3
(897)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140438	Nicht E1
(898)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155284	Nicht E1
(899)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on ß Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159847	
(900)	NCT01169090	A Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy of Various Doses of SK-0403 Versus Placebo and Sitagliptin 100 mg in Patients Not Well-Controlled on Metformin Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169090	Nicht E3
(901)	NCT01177384	Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Acarbose Monotherapy (MK-0431-130). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177384	Nicht E3
(902)	NCT01183104	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183104	Nicht E3
(903)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01186562	Nicht E3
(904)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189890	Nicht E3
(905)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193296	Nicht E1
(906)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195090	Nicht E3
(907)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227460	Nicht E1
(908)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235819	
(909)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257464	Nicht E1
(910)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260246	Nicht E3
(911)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269996	Nicht E1
(912)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272583	Nicht E1
(913)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01278485	Nicht E1
(914)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01285076	Nicht E1
(915)	NCT01296412	Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296412	Nicht E3
(916)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316835	Nicht E5
(917)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332370	Nicht E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(918)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01334229	Nicht E6
(919)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336322	Nicht E1
(920)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336738	Nicht E6
(921)	NCT01337440	Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Added to the DPP-4 Inhibitor in People With Type 2 Diabetes and Chronic Liver Diseases. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01337440	Nicht E3
(922)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338870	Nicht E6
(923)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01340768	Nicht E6
(924)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341717	Nicht E1
(925)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341795	Nicht E5
(926)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342939	Nicht E1
(927)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin	Nicht E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		(JANUVIA®) (MK-0431-234). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354990	
(928)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357135	Nicht E5
(929)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357148	Nicht E5
(930)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374568	Nicht E3
(931)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01376323	Nicht E3
(932)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378117	Nicht E6
(933)	NCT01405911	Dose Response Finding Study of MK-0431/ONO-5435 in Japanese Subjects With Impaired Glucose Tolerance (MK-0431-105). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405911	Nicht E1
(934)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888	Nicht E6
(935)	NCT01409213	A Study of the Current Medical Practice and Outcomes in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in an Office Setting (MK-0431-199). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409213	Nicht E5
(936)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018].	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01413542	
(937)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414920	Nicht E3
(938)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01422590	Nicht E6
(939)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441232	Nicht E6
(940)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449747	Nicht E6
(941)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455870	Nicht E1
(942)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455909	Nicht E1
(943)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462266	Nicht E1
(944)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term ß-cell Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471808	Nicht E1
(945)	NCT01472367	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-170). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01472367	
(946)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01475461	Nicht E3
(947)	NCT01485614	Study to Assess Safety & Efficacy of Sitagliptin as Initial Oral Therapy for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Participants. (MK-0431-083). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485614	Nicht E1
(948)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488279	Nicht E1
(949)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose,Metformin,Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490918	Nicht E3
(950)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512797	Nicht E1
(951)	NCT01517321	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial-Rapid-acting Insulin Secretagogue Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517321	Nicht E1
(952)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519674	Nicht E2
(953)	NCT01529541	Efficacy and Safety of CWP-0403 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529541	Nicht E3
(954)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ICTRP. 2015.	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530178	
(955)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545024	Nicht E5
(956)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545388	Nicht E1
(957)	NCT01549964	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549964	Nicht E3
(958)	NCT01552694	Effectiveness of Sitagliptin for HIV Insulin Resistance and Inflammation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552694	Nicht E1
(959)	NCT01557504	A Study to Assess the Pharmacokinetics and the Ability for Pediatric Participants With Type 2 Diabetes to Swallow MK-0431A XR Tablets (MK-0431A-296). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557504	Nicht E1
(960)	NCT01582308	A Study Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles for Sitagliptin, Saxagliptin and Vildagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-142). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582308	Nicht E3
(961)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588587	Nicht E5
(962)	NCT01590771	A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Sulfonylurea With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-253). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		1590771	
(963)	NCT01590797	A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Insulin With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-254). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590797	Nicht E1
(964)	NCT01600703	Sitagliptin Regulation of Intestinal and Hepatic Lipoprotein Particle and Hepatic Glucose Production in Humans. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01600703	Nicht E2
(965)	NCT01602003	Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of LC15-0444 Compared With Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602003	Nicht E3
(966)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619332	Nicht E6
(967)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624116	Nicht E6
(968)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01642108	Nicht E5
(969)	NCT01652729	Comparison Study of the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly Suspension to Sitagliptin and Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652729	Nicht E1
(970)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using „Biphase-Hyperglycemic Clamp“. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Nicht E1
(971)	NCT01678820	A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		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. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678820	
(972)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686932	Nicht E1
(973)	NCT01702298	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Sitagliptin/Simvastatin Fixed-dose Combination (FDC) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-312). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702298	Nicht E5
(974)	NCT01703221	Omarigliptin (MK-3102) Clinical Trial - Placebo- and Sitagliptin-Controlled Monotherapy Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-3102-020). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703221	Nicht E3
(975)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703637	Nicht E6
(976)	NCT01709305	A Study of the Safety and Efficacy of Glimepiride, Gliclazide, Repaglinide or Acarbose When Added to Sitagliptin + Metformin Combination Therapy in Chinese Participants With Diabetes (MK-0431-313). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709305	Nicht E3
(977)	NCT01717911	ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717911	Nicht E1
(978)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		1718093	
(979)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741103	Nicht E1
(980)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751321	Nicht E3
(981)	NCT01760447	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A XR in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-289). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760447	Nicht E1
(982)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01785043	Nicht E3
(983)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794143	Nicht E3
(984)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824264	Nicht E6
(985)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829464	Nicht E3
(986)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01834274	Nicht E3
(987)	NCT01841697	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Omarigliptin (MK-3102) Compared With the Addition of Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-026). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		1841697	
(988)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01845831	Nicht E1
(989)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847144	Nicht E6
(990)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855087	Nicht E5
(991)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859793	Nicht E3
(992)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863147	Nicht E1
(993)	NCT01890629	Effects of Gemigliptin Versus Sitagliptin or Glimepiride With Metformin on Glucose Variability(MAGE, Glucose SD) Patients With Type 2 DM(STABLE Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890629	Nicht E3
(994)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01895569	Nicht E5
(995)	NCT01907854	Efficacy and Safety of Switching From Sitagliptin to Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Not Achieving Adequate Glycaemic Control on Sitagliptin and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907854	Nicht E3
(996)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928199	Nicht E3
(997)	NCT01930188	Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930188	
(998)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933672	Nicht E3
(999)	NCT01936025	A Study to Investigate the Glucose Lowering Effects of Dextromethorphan Alone or in Combination With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) After an Oral Glucose Tolerance Test. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936025	Nicht E3
(1000)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951339	Nicht E3
(1001)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969357	Nicht E3
(1002)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970462	Nicht E3
(1003)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984606	Nicht E3
(1004)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999218	Nicht E2
(1005)	NCT02008682	The Efficacy and Safety of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008682	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(1006)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015910	Nicht E3
(1007)	NCT02025907	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025907	Nicht E3
(1008)	NCT02036515	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Nicht E3
(1009)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048904	Nicht E3
(1010)	NCT02077946	A Retrospective Database Assessment of Clinical Effectiveness in Type 2 Diabetes Patients Treated With Liraglutide From Primary Care Centers in Sweden. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077946	Nicht E5
(1011)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089438	Nicht E3
(1012)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Nicht E3
(1013)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02127047	Nicht E1
(1014)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130687	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(1015)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173457	Nicht E3
(1016)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192853	Nicht E6
(1017)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200991	Nicht E6
(1018)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202161	Nicht E6
(1019)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226003	Nicht E3
(1020)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250794	Nicht E6
(1021)	NCT02254291	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254291	Nicht E3
(1022)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256189	Nicht E3
(1023)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263677	
(1024)	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Nicht E1
(1025)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301806	Nicht E3
(1026)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312063	Nicht E1
(1027)	NCT02315287	Comparison of Lobeglitazone With Pioglitazone as Initial Triple Therapy for Diabetes Management. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315287	Nicht E2
(1028)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318693	Nicht E6
(1029)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324010	Nicht E6
(1030)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328040	Nicht E1
(1031)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoproteiN Cholesterol in Diabetes Trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330406	Nicht E3
(1032)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Combination Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338921	
(1033)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373865	Nicht E3
(1034)	NCT02377388	DPP-4 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377388	Nicht E1
(1035)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on ß-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386943	Nicht E6
(1036)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405260	Nicht E1
(1037)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443922	Nicht E3
(1038)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444364	Nicht E5
(1039)	NCT02452632	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452632	Nicht E3
(1040)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480465	Nicht E3
(1041)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		(CGMS Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512523	
(1042)	NCT02513771	Sitagliptin for Reducing Inflammation and Immune Activation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513771	Nicht E1
(1043)	NCT02527993	Treatment of Hypoglycemia Following Gastric Bypass Surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527993	Nicht E3
(1044)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536248	Nicht E6
(1045)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556918	Nicht E6
(1046)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564211	Nicht E1
(1047)	NCT02567994	Tenelia Triple Combination Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02567994	Nicht E3
(1048)	NCT02577003	Double-blind Ipragliflozin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Sitagliptin (MK-0431J-843). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577003	Nicht E1
(1049)	NCT02577016	Double-blind Sitagliptin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Ipragliflozin (MK-0431J-842). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577016	Nicht E1
(1050)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2018].	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607410	
(1051)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607865	Nicht E3
(1052)	NCT02623998	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623998	Nicht E2
(1053)	NCT02628392	A Phase 2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628392	Nicht E3
(1054)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639637	Nicht E6
(1055)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647320	Nicht E6
(1056)	NCT02653209	TriMaster: Study of a DPP4 Inhibitor, SGLT2 Inhibitor and Thiazolidinedione as Third Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653209	Nicht E6
(1057)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655757	Nicht E1
(1058)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685345	Nicht E1
(1059)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689362	Nicht E3
(1060)	NCT02738879	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study (MK-0431-	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		845). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738879	
(1061)	NCT02749032	Feed-Back Suppression of Meal-Induced Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Secretion. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02749032	Nicht E6
(1062)	NCT02802644	The Effect of DPP4 Inhibitor on Vasclular Healing. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02802644	Nicht E2
(1063)	NCT02824874	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(A) (CKD-396 DDI(A) P1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824874	Nicht E1
(1064)	NCT02827890	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(B) (CKD-396 DDI(B) P1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827890	Nicht E1
(1065)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879409	Nicht E2
(1066)	NCT02882477	Treatment of Wolfram Syndrome Type 2 With the Chelator Deferiprone and Incretin Based Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882477	Nicht E1
(1067)	NCT02900417	Evaluation of the Effect of Sitagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900417	Nicht E6
(1068)	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917031	Nicht E3
(1069)	NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920918	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(1070)	NCT02949193	Efficacy and Safety of Evogliptin add-on to Metformin in Patients With type2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949193	Nicht E3
(1071)	NCT02956044	Interaction of Bexagliflozin With Metformin, Glimepiride and Sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956044	Nicht E2
(1072)	NCT03061214	Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN - CHINA MRCT). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061214	Nicht E3
(1073)	NCT03076112	Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076112	Nicht E1
(1074)	NCT03078049	Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Treatment With Dapagliflozin Versus Sitagliptin: An Analysis of Commercial Claims and Linked Laboratory Data. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078049	Nicht E5
(1075)	NCT03108521	Genomic Study of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor (GLP1R) in Chinese and it‘s Apply in Antidiabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108521	Nicht E3
(1076)	NCT03115099	A Study of LY3325656 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115099	Nicht E6
(1077)	NCT03115112	Safety and Efficacy of Bexagliflozin Compared to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Type 2 Diabetes Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115112	Nicht E3
(1078)	NCT03122041	Sitagliptin Improved Beta Cell Function and Prevented a Conversion Rate to Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes in Metformin Intolerant Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome. ICTRP. 2017.	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122041	
(1079)	NCT03125694	Sitagliptin vs. Pioglitazone as add-on Treatments in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on the Full-dose Metformin Plus Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125694	Nicht E1
(1080)	NCT03208465	Empagliflozin Versus Sitagliptin Therapy for Improvement of Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208465	Nicht E3
(1081)	NCT03267576	An Efficacy Study of Canagliflozin or Sitagliptin to Determine Glucose Variability in Mexican Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267576	Nicht E3
(1082)	NCT03359590	Sitagliptin and the Risk for Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359590	Nicht E1
(1083)	PER-007-13	MISSION. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-007-13	Nicht E3
(1084)	PER-015-11	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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-015-11	Nicht E1
(1085)	PER-018-05	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-05	Nicht E7
(1086)	PER-018-15	STUDY OF MANAGEMENT OF PASIREOTIDE-INDUCED HYPERGLYCEMIA IN ADULT PATIENTS WITH CUSHING´S DISEASE OR ACROMEGALY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-15	
(1087)	PER-021-05	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-021-05	Nicht E1
(1088)	PER-025-12	A PHASE 111, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED 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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-12	Nicht E1
(1089)	PER-035-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-08	Nicht E7
(1090)	PER-036-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-08	Nicht E7
(1091)	PER-038-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-08	Nicht E7
(1092)	PER-039-09	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-09	Nicht E7
(1093)	PER-047-10	NOT AVAILABLE. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-047-10	Nicht E1
(1094)	PER-048-13	OMNEON-026. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-048-13	Nicht E1
(1095)	PER-050-03	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-03	Nicht E7
(1096)	PER-050-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-04	Nicht E7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(1097)	PER-051-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-04	Nicht E7
(1098)	PER-051-15	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 DAPAGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND MILD RENAL IMPAIRMENT WHO HAVE INADEQUATE GLYCEMIC CONTROL ON METFORMIN. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15	Nicht E3
(1099)	PER-054-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-04	Nicht E7
(1100)	PER-055-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-055-06	Nicht E7
(1101)	PER-063-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-06	Nicht E7
(1102)	PER-089-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-04	Nicht E7
(1103)	PER-106-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-106-08	Nicht E7
(1104)	PER-107-07	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-107-07	Nicht E7
(1105)	PER-107-10	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-107-10	Nicht E3
(1106)	PER-110-07	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-110-07	Nicht E7
(1107)	PER-117-11	A CLINICAL TRIAL PHASE III, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		CONTROLLED TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF MK-0431A (TAB OF A FIXED DOSE COMBINATION OF SITAGLIPTIN AND METFORMIN) IN PEDIATRIC PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-117-11	
(1108)	PER-119-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-119-06	Nicht E7
(1109)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/036	Nicht E1
(1110)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/037	Nicht E1
(1111)	SLCTR/2015/022	Sitagliptin compared to glimepiride on vascular risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2015/022	Nicht E3
EU-CTR			
(1112)	2004-000311-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who Have Inadequate Glycemic Control on Piogli.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000311-26	Nicht E1
(1113)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93	Nicht E1
(1114)	2004-000313-19	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431 Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000313-19	
(1115)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000867-92	Nicht E6
(1116)	2004-002159-16	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glyc.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16	Nicht E1
(1117)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002160-22	Nicht E1
(1118)	2005-000093-50	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50	Nicht E3
(1119)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34	Nicht E3
(1120)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001335-22	Nicht E1
(1121)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001392-37	Nicht E1
(1122)	2006-002488-20	Studio Multicentrico randomizzato in doppio cieco per	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002488-20	
(1123)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002950-32	Nicht E6
(1124)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005051-15	Nicht E1
(1125)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005101-64	Nicht E3
(1126)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18	Nicht E2
(1127)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005931-56	Nicht E2
(1128)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000019-27	Nicht E3
(1129)	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	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35	
(1130)	2007-000755-33	Multicenter, open, pragmatic, randomized trial comparing the efficacy of 3 different lifestyle interventions after addition of sitagliptin to patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33	Nicht E1
(1131)	2007-001771-11	A Phase I Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Efficacy, and Mechanism of Action of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mell.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001771-11	Nicht E1
(1132)	2007-002218-21	A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK-0431A (A Fixed-DOse Combination Tablet of Sitagliptin and M.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002218-21	Nicht E3
(1133)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003529-26	Nicht E2
(1134)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003548-32	Nicht E2
(1135)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003808-35	Nicht E6
(1136)	2007-003937-17	The effect of liraglutide compared to sitagliptin, both in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, active comparator, three-armed, parallel-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2007-003937-17	
(1137)	2007-003963-31	A three months, double-blind, randomized, parallell-group study evaluating the efficacy of sitagliptin (Januvia®) versus placebo on beta-cell function in patients with newly detected glucose abnorm.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003963-31	Nicht E6
(1138)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004137-42	Nicht E1
(1139)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006074-28	Nicht E6
(1140)	2007-006095-11	An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Nicht E6
(1141)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006693-28	Nicht E6
(1142)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007198-21	Nicht E3
(1143)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007805-58	Nicht E6
(1144)	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)	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		administered orally once daily on vario.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007865-19	
(1145)	2008-000300-89	The effects of sitagliptin (Januvia) on myocardial performance in patients with coronary artery disease and diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000300-89	Nicht E1
(1146)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000516-32	Nicht E1
(1147)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000521-19	Nicht E1
(1148)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54	Nicht E6
(1149)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000854-11	Nicht E1
(1150)	2008-001050-40	A 26 week randomised, open labelled, parallel group, multi-national, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40	Nicht E1
(1151)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11	Nicht E3
(1152)	2008-001854-42	A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		(RO5073031) compared to sitagliptin and p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001854-42	
(1153)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38	Nicht E2
(1154)	2008-002607-12	Sitagliptin vs sulphonylurea based treatments in Muslim patients with Type 2 diabetes during Ramadan. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002607-12	Nicht E6
(1155)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11	Nicht E2
(1156)	2008-003803-30	Effects of the treatment with metformin and/or sitagliptin on β- cell function and insulin resistance in women with prior gestational diabetes.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003803-30	Nicht E1
(1157)	2008-004412-12	A multi-center, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and long-term safety of vildagliptin modified release (MR) as monotherapy in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004412-12	Nicht E2
(1158)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16	Nicht E3
(1159)	2008-004790-18	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004790-18	Nicht E3
(1160)	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	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	
(1161)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005042-23	Nicht E1
(1162)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006317-25	Nicht E6
(1163)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20	Nicht E3
(1164)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62	Nicht E1
(1165)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22	Nicht E1
(1166)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41	Nicht E1
(1167)	2008-007938-21	A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21	Nicht E3
(1168)	2008-007945-29	Treatment of LADA .. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007945-29	
(1169)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009888-60	Nicht E6
(1170)	2009-012213-22	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Sitagliptin-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Rena.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22	Nicht E1
(1171)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012663-34	Nicht E3
(1172)	2009-012776-27	The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27	Nicht E6
(1173)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	Nicht E3
(1174)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32	Nicht E2
(1175)	2009-016243-20	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 d.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20	Nicht E1
(1176)	2009-016525-34	A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34	
(1177)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Nicht E3
(1178)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36	Nicht E3
(1179)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64	Nicht E2
(1180)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018117-40	Nicht E1
(1181)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62	Nicht E3
(1182)	2010-019346-11	Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on reduction of oxidative stress and inflammation by blunting interprandial acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabete.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11	Nicht E3
(1183)	2010-019777-15	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Me.... EU-	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019777-15	
(1184)	2010-020015-36	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020015-36	Nicht E1
(1185)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Nicht E3
(1186)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020234-26	Nicht E3
(1187)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42	Nicht E2
(1188)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17	Nicht E3
(1189)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27	Nicht E1
(1190)	2010-023915-33	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by sitagli.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33	Nicht E1
(1191)	2011-000483-94	HMD114728: A multicenter, two-part, randomized, parallel group, placebo and sitagliptin-controlled study to evaluate the safety and efficacy of GSK256073	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		administered once or twice daily for 12 wee.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000483-94	
(1192)	2011-000518-21	Cross-over study to assess the difference in fasting plasma glucose (FPG) between vildagliptin (Galvus®/Eucreas®) and sitagliptin (Januvia®/Janumet®) after two weeks (FPG-VISIT). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21	Nicht E1
(1193)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000602-22	Nicht E6
(1194)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000723-32	Nicht E6
(1195)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000828-15	Nicht E2
(1196)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000893-68	Nicht E6
(1197)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001752-10	Nicht E3
(1198)	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 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter:	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002528-42	
(1199)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002529-23	Nicht E1
(1200)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20	Nicht E1
(1201)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004002-25	Nicht E6
(1202)	2011-004622-96	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabet.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96	Nicht E3
(1203)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004930-33	Nicht E2
(1204)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005980-26	Nicht E1
(1205)	2011-006118-15	Multicentric cross-over trial to assess the glycemic profiles on 8 weeks of vildagliptin and sitagliptin treatment, each, in type-2 diabetic patients with a pre-existing cardiovascular disease pre-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2011-006118-15	
(1206)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000152-34	Nicht E1
(1207)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001868-29	Nicht E1
(1208)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19	Nicht E1
(1209)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002422-78	Nicht E3
(1210)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003256-36	Nicht E6
(1211)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23	Nicht E1
(1212)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	Nicht E1
(1213)	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.	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004931-22	
(1214)	2012-005505-51	Dipeptidyl peptidase-4 Inhibition in Psoriasis patients with diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005505-51	Nicht E6
(1215)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005660-98	Nicht E6
(1216)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005793-63	Nicht E6
(1217)	2013-000059-42	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared with the Addition of Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000059-42	Nicht E1
(1218)	2013-000418-39	Early Prevention of Diabetes Complications in people with Hyperglycaemia in Europe. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000418-39	Nicht E1
(1219)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000542-19	Nicht E3
(1220)	2013-001240-64	Effect of intact GLP-1 (7-36) and GLP-1 metabolite (9-36) on coronary and peripheral vascular function in adults. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001240-64	Nicht E1
(1221)	2013-001473-24	An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(1222)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001764-35	Nicht E1
(1223)	2013-003356-21	A phase IIa, dose-finding, double-blind, placebo-controlled, double-dummy, randomized, eightfold cross-over study to investigate the glucose lowering effects of dextromethorphan alone or in combi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003356-21	Nicht E3
(1224)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26	Nicht E3
(1225)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82	Nicht E1
(1226)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004275-12	Nicht E3
(1227)	2013-004819-40	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, 2-arm, Parallel-group, 26-week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004819-40	Nicht E3
(1228)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005570-22	Nicht E6
(1229)	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	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-049.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25	
(1230)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Nicht E3
(1231)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002685-70	Nicht E6
(1232)	2014-003532-39	The effect of sitagliptin on brown adipose tissue and whole-body metabolism in overweight pre-diabetic men. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003532-39	Nicht E1
(1233)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003583-20	Nicht E1
(1234)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003792-34	Nicht E1
(1235)	2014-004993-40	A Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004993-40	Nicht E1
(1236)	2014-005525-13	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Dapagli.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	Nicht E3
(1237)	2015-001086-50	Treatment of hypoglycemia following gastric bypass	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		surgery. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001086-50	
(1238)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	Nicht E3
(1239)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Nicht E1
(1240)	2015-004224-59	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin During Metformin Up-titration Compared with Met.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004224-59	Nicht E3
(1241)	2015-004527-32	Pilot randomised controlled trial of SITAgliptin for Depressive Symptoms in type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004527-32	Nicht E3
(1242)	2015-004825-14	A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Investigate the Effects of Saxagliptin, Saxagliptin Combined with Dapagliflozin, and Sitagliptin in Pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	Nicht E3
(1243)	2015-004990-34	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Continuation of Sitagliptin Compared with the Withdrawal of Sitagliptin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004990-34	Nicht E2
(1244)	2015-005593-38	Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label,.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38	Nicht E3
(1245)	2016-004480-39	DPP-4 inhibition with sitagliptin and the risk for hypoglycaemia in the fasting state in subjects with type 2 diabetes treated to fasting plasma glucose targets with	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		insulin glargine and metformin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004480-39	
(1246)	2017-000420-95	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Effects of Bexagliflozin versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Contr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000420-95	Nicht E1
PharmNet.Bund			
(1247)	2004-002159-16	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1248)	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 DIABETES MELLITUS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1249)	2007-000019-27	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1250)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1251)	2007-002218-21	A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK-0431A (A Fixed-DOse Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
(1252)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1253)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1254)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1255)	2007-003937-17	The effect of liraglutide compared to sitagliptin, both in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, active comparator, three-armed, parallel-group, multi-centre, multi-national trial with a 52-week extension. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1256)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1257)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1258)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-	Nicht E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
(1259)	2007-007865-19	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on various biomarkers in type 2 diabetic patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1260)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1261)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1262)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1263)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1264)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1265)	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	Nicht E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
(1266)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1267)	2008-006719-20	TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1268)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1269)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1270)	2009-009888-60	A 12-week multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group adaptive design study to evaluate the efficacy on blood glucose control and safety of five doses of LCQ908 (2, 5, 10, 15 and 20 mg) or sitagliptin 100 mg on a background therapy of metformin in obese patients with type 2 diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1271)	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 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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(1272)	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 daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1273)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1274)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1275)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1276)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1277)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1278)	2011-000828-15	A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparisonof	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 toLantus® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
(1279)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1280)	2011-002529-23	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo -Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1281)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1282)	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: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1283)	2012-002117-19	A Phase 3, Randomized, Active Comparator, Double-Blind, Multi-Center Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of ITCA 650 to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1284)	2013-003356-21	A phase IIa, dose-finding, double-blind, placebo-controlled, double-dummy,randomized, eightfold cross-over study to investigate the glucose loweringeffects of dextromethorphan alone or in combination with sitagliptin insubjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) after an oral glucose tolerancetest. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	Nicht E3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		pruefungen/index.html	
(1285)	2013-004819-40	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, 2-arm, Parallel-group, 26-week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1286)	2014-003583-20	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo -Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus)ANDA 34-week Follow-Up to: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo -Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1287)	2014-003792-34	RANDOMIZED DOUBLE BLIND PARALLEL DESIGN STUDY COMPARING RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES INSUFFICIENTLY CONTROLLED WITH METFORMIN MONOTHERAPY - Randomisierte, doppelblinde Studie im parallelen Studiendesign zum Risikovergleich nächtli-cher Hypoglykämie und kritischer Arrhythmien unter Einnahme von Sitagliptin gegenüber Glimepirid bei ungenügend kontrollierten Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Metformin Monotherapie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1288)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1289)	2015-004990-34	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Continuation of Sitagliptin Compared with the Withdrawal of Sitagliptin During Initiation and Titration of Insulin Glargine (LANTUS®) in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(1290)	2016-004480-39	DPP-4 inhibition with sitagliptin and the risk for hypoglycaemia in the fasting state in subjects with type 2 diabetes treated to fasting plasma glucose targets with insulin glargine and metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3

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 4-76 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 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VERTIS SITA 2 (MK8835-006)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	**Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen**	Primäre Studienziele: Die primären Studienziele 1 und 2 bezogen sich auf Woche 26. Nach 26 Wochen, bei Probanden mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle unter Behandlung mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag: 1. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg/Tag im Vergleich zu Placebo auf die HbA1c-Reduktion. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg/Tag führt zu einer größeren HbA1c-Reduktion im Vergleich zu Placebo. 2. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg/ Tag im Vergleich zu Placebo auf die HbA1c-Reduktion. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg/Tag führt zu einer stärkeren HbA1c-Reduktion im Vergleich zu Placebo. Primäres Studienziel bezogen auf die 52-wöchige Behandlungsperiode. Bei Probanden mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle unter Behandlung mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag: 3. Zielsetzung: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin. Sekundäre Studienziele: Nach 26 Wochen, bei Probanden mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle unter Behandlung mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag: 1. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg/Tag im Vergleich zu Placebo auf die Nüchternplasmaglukose (FPG)-Reduktion. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg/Tag führt zu einer stärkeren FPG-Reduktion im Vergleich zu Placebo. 2. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg/ Tag im Vergleich zu Placebo auf die FPG-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Reduktion. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg/Tag führt zu einer stärkeren FPG-Reduktion im Vergleich zu Placebo. 3. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg/Tag im Vergleich zu Placebo auf das Körpergewicht. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg/Tag führt zu einer Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo. 4. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg/Tag im Vergleich zu Placebo auf das Körpergewicht. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg/Tag führt zu einer Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo. 5. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg/Tag im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den Anteil der Probanden mit einem HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol). Hypothese: Ertugliflozin 15 mg/Tag führt zu einem höheren Anteil an Probanden mit HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol) im Vergleich zu Placebo. 6. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg/Tag im Vergleich zu Placebo auf den Anteil an Patienten mit HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol). Hypothese: Ertugliflozin 5 mg/Tag führt zu einem höheren Anteil an Probanden mit HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol) im Vergleich zu Placebo. 7. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg/Tag im Vergleich zu Placebo auf den systolischen Blutdruck. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg/Tag führt im Vergleich zu Placebo zu einer stärkeren Reduktion des systolischen Blutdrucks. 8. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg/Tag im Vergleich zu Placebo auf den systolischen Blutdruck. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg/Tag führt im Vergleich zu Placebo zu einer stärkeren Reduktion des systolischen Blutdrucks. 9. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf den Anteil der Patienten, die eine glykämische Rescue-Therapie erhalten haben, sowie der Zeitspanne bis zur Rettung. 10. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo auf den diastolischen Blutdruck. 11. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf die nüchtern erfolgte Messung der Betazellfunktion (d. h., Homöostase-Modell-basierte Messung der Betazellfunktion [HOMA-%β]). 12. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den EQ-5D 3-Level (EQ-5D-3L)-Score (eine präferenzbasierte Messung des Gesundheitsstatus). Die sekundären Studienziele 1–12 gelten, wie im Protokoll beschrieben, bis zu Woche 26 und wurden in der Phase A des klinischen Studienberichts (CSR) berichtet. Die sekundären Studienziele, für die 52-wöchige Behandlung, werden im Folgenden aufgelistet. Die sekundären Studienziele 13 bis 17 wurden sowohl für die 5 mg- als auch die 15 mg-Dosis von Ertugliflozin ausgewertet. Nach 52 Wochen, bei T2DM-Patienten und unzureichender glykämischer Kontrolle unter Behandlung mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag: 13. Zielsetzung: Beurteilung der glykämischen Wirksamkeit (HbA1c, Nüchternplasmaglukose [FPG], Anteil der Probanden mit einem HbA1c < 7,0 % [53 mmol/mol] und dem Anteil der Probanden, die eine glykämische Rescue-Therapie erhalten, sowie die Zeitspanne bis zur Rescue-Therapie) der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo. 14. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf das Körpergewicht. 15. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. 16. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf HOMA-%β. 17. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den EQ-5D-3L-Score.
Methoden		
3	**Studiendesign**	
3a	**Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis**	Randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde, parallele, Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin bei der Behandlung von Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle unter einer stabilen Behandlung mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag. Probanden unter Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag seit ≥ 8 Wochen mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 91 mmol/mol) zum Zeitpunkt des Screenings konnten direkt in eine 2-wöchige, einfach verblindete Placebo-Run-In-Periode aufgenommen werden. Probanden unter Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag seit < 8 Wochen mit einem HbA1C-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 53 und ≤ 91 mmol/mol) zum Zeitpunkt des Screenings erhielten eine Diät/Sport-Beratung und wurden in eine 2-wöchige, einfach verblindete Placebo-Run-in-Periode aufgenommen, nachdem ihre Metformin- und Sitagliptin-Dosen für ≥ 8 Wochen stabil waren. Probanden unter Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und einem DPP-4-Inhibitor (nicht Sitagliptin) mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 91 mmol/mol) zum Zeitpunkt des Screenings erhielten eine Diät/Sport-Beratung, wurden von ihrem bisherigen DPP-4-Inhibitor auf Sitagliptin 100 mg/Tag umgestellt, und unterzogen sich einer ≥ 8-wöchigen Metformin- und Sitagliptin-Dosis-Stabilisierungsphase. Bei Probanden unter ≥ 1.500 mg/Tag von Metformin und einem Sulfonylharnstoff jeglicher Dosis mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 53 mmol/mol und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		≤ 91 mmol/mol) zum Zeitpunkt des Screenings wurde eine Diät/Sport-Beratung durchgeführt, die Therapie mit Sulfonylharnstoff abgesetzt, eine Therapie mit Sitagliptin 100 mg/Tag iniitiert. Anschließend unterzogen sich diese einer ≥ 8-wöchigen Metformin- und Sitagliptin-Dosis-Stabilisierungsphase. Probanden unter < 1.500 mg/Tag Metformin und jeglichem DPP-4-Inhibitor mit einem HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % (≥ 58 mmol/mol und ≤ 97 mmol/mol) zum Zeitpunkt des Screenings erhielten eine Diät/Sport-Beratung, wurden von ihrem DPP-4-Inhibitor auf Sitagliptin 100 mg/Tag umgestellt (sofern erforderlich) und unterzogen sich einer ≤ 4-wöchigen Metformin-Titrierungsphase gefolgt von einer ≥ 8-wöchigen Metformin- und Sitagliptin-Dosis-Stabilisierungsphase. Nach der Metformin-Titrierung (sofern notwendig) und Metformin- und Sitagliptin-Dosis-Stabilisierungsphase, wurden die Probanden mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 91 mmol/mol) in eine 2-wöchige, einfach verblindete, Placebo-Run-In-Periode aufgenommen. Probanden mit adäquater Compliance während der Placebo-Run-In-Periode, die alle andere Einschlusskriterien erfüllten, qualifizierten sich für die 52-wöchige doppelt verblindete Behandlungsperiode und wurden entsprechend dem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Ertugliflozin 5 mg/Tag : Ertugliflozin 15 mg/Tag : Placebo) randomisiert. Die Dosierungen der Basistherapie bestehend aus Metformin und Sitagliptin wurden während der 52-wöchigen doppelt verblindeten Behandlungsperiode konstant gehalten. Probanden, die während der doppelt verblindeten Behandlungsperiode zunehmend zwingend die glykämischen Rescue-Kriterien erfüllten erhielten Open-Label Glimepirid oder Insulin glargin (oder Insulin falls Glimepirid für den Probanden als ungeeignet angesehen wurde). Nach der Initiierung der glykämischen Rescue-Therapie setzten die Probanden die gleiche Dosierung/Regimen der Studienmedikation und der Basistherapie bestehend aus Metformin und Sitagliptin fort. Ein telefonischer Kontakt nach der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung wurde 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgenommen (entweder nach der Beendigung der Studie in Phase B oder im Nachgang an das vorzeitige Absetzen der Studienmedikation), um Fragen hinsichtlich schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse und adjudizierten Ereignissen zu erheben. Probanden, welche die Studienmedikation aus jeglichem Grund mit Ausnahme der Rücknahme der Einverständniserklärung absetzten, wurden telefonisch entsprechend dem Studienvisiten-Plan bis zum Studienende (Woche 52) nachverfolgt, um Informationen zu SUE und adjudizierten Ereignissen zu erheben.
3b	**Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung**	Insgesamt gab es während des Studienverlaufs eine Ergänzung zum Studienprotokoll. Die Auswirkungen auf die Studiendurchführung werden im Folgenden dargestellt. Ein das Studienprotokoll erläuternder Brief wurde an die Prüfärzte verschickt, aufgrund von Diskrepanzen zwischen dem Studienprotokoll (Sections 7.2 und 7.2.3.1) und den Data Entry Guidelines im Kontext der Erfassung von UE bei Probanden während der Prä-Randomisierung-Periode. Es wurde klargestellt, dass dies mit den Richtlinien der Datenerfassung der Studie wie folgt übereinstimmt: Unerwünschte Ereignisse, die in der Prä-Randomiserungs-Phase berichtet wurden, waren beschränkt auf: • Ereignisse, die dazu führten, dass der Proband von der Studie ausgeschlossen wurde. • Ereignisse, die aus einer protokollspezifischen Intervention resultierten, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf das Auswaschen oder Absetzen der herkömmlichen Therapie, Diät, Placebo-Behandlung oder eines Eingriffs. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die in der Vor-Randomisierungs-Phase auftraten, während der der Proband ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo-Run-in oder eine andere Studien-Run-in-Medikation (definiert als Merck-Produkt) erhalten hat, mussten berichtet und als SUE erfasst werden.
4	**Probanden / Patienten**	
4a	**Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten**	Einschlusskriterien: Bei Visite 1/Screening: 1. Bestehende T2DM-Erkrankung in Übereinstimmung mit den Richtlinien der American Diabetes Association und Alter ≥ 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungs-erklärung. 2. Erfüllung eines der folgenden Kriterien: Bestehende Therapie mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag für ≥ 8 Wochen mit einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 91 mmol/mol) oder Bestehende Therapie mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag für < 8 Wochen mit einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 91 mmol/mol) oder Bestehende Therapie mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und einem DPP-4-Inhibitor (nicht Sitagliptin) mit einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 53 mmol/mol und ≤91 mmol/mol) oder Bestehende Therapie mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und einem Sulfonylharnstoff mit einem HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 91 mmol/mol) oder Bestehende Therapie mit Metformin < 1.500 mg/Tag und einem beliebigen DPP-4-Inhibitor mit einem HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % (≥ 58 mmol/mol und ≤ 97 mmol/mol). Hinweis: Probanden mit einer Fixdosis-kombination bestehend aus Metformin und einem DPP-4-Inhibitor bei Visite 1/Screening werden auf eine Behandlung bestehend aus gleichzeitiger Anwendung von Metformin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(titriert auf ≥ 1.500 mg/Tag wie benötigt) und Sitagliptin 100 mg/Tag bei Visite 2 oder der kombinierten Visite 2/3 (wie angemessen) umgestellt. 3. Body-Mass-Index ≥ 18,0 kg/m². 4. Persönliche Unterschrift und Datierung des Formblattes zur Einverständnis-erklärung durch den Probanden, um zu zeigen, dass er/sie über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde. Der Proband kann seine Zustimmung für die Teilnahme an zukünftigen biomedizinischen Forschungen erteilen. Der Proband kann jedoch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an zukünftigen biomedizinischen Forschungen teilzunehmen. 5. In der Lage und dazu bereit sein, geplante Visiten, Behandlungspläne, Labortests und andere Studienverfahren einzuhalten. 6. Eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein: a) Proband ist männlich b) Proband ist weiblich und nicht gebärfähig, definiert als jemand der: i. sich in der Postmenopause befindet (definiert als mindestens 12 Monate ohne Menstruation bei Frauen ≥ 45 Jahre) oder ii. eine Hysterektomie und/oder bilaterale Oophorektomie oder eine bilaterale Tubenligatur oder Okklusion mindestens 6 Wochen vor Visite 1 hatte. c) Proband ist weiblich, gebärfähig und: i. Stimmt zu, abstinent vor heterosexueller Aktivität zu bleiben. ii. Ist damit einverstanden, eine vertretbare empfängnis-verhütende Maßnahme zur Verhütung einer Schwanger-schaft während der Einnahme eines verblindeten Prüfpräparats und für einen Zeitraum von 14 Tagen nach der letzten Dosis des verblindeten Prüfpräparats anzuwenden (oder vom Partner anwenden zu lassen). Zur Vermeidung einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schwangerschaft werden zwei Verhütungsmethoden angewendet. Annehmbare Kombinationen umfassen: • Doppelte Barrieremethoden: Diaphragma mit Spermizid und Kondom; Gebärmutterhalskappe und Kondom oder Verhütungsschwamm und Kondom. • Hormonale Kontrazeption (alle registrierten und vermarkteten Kontrazeptiva, die einen Östrogen- und/oder ein Progesteron-Wirkstoff enthalten [einschließlich oraler, subkutaner, intrauteriner und intramuskulärer Wirkstoffe, sowie kutane Pflaster]) mit einer der folgenden Anwendungen: Diaphragma mit Spermizid; Gebärmutterhalskappe; Verhütungsschwamm; Kondom; Vasektomie; oder Intrauterinpessar. • Verwendung eines Intrauterinpessars mit einer der folgenden Anwendungen: Kondom; Diaphragma mit Spermizid; empfängnisverhütender Schwamm; Vasektomie; oder hormonelle Kontrazeption (siehe oben). • Vasektomie mit einem der folgenden Anwendungen: Diaphragma mit Spermizid; Gebärmutterhalskappe; empfängnisverhütender Schwamm; Kondom; Intrauterinpessar; oder hormonelle Kontrazeption (siehe oben). • Abstinenz kann als alleinige Verhütungsmethode verwendet werden, wenn sie mit dem bevorzugten und gewohnten Lebensstil des Probanden übereinstimmt und von lokalen Zulassungsbehörden und Ethik-kommissionen als akzeptabel erachtet wird. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermische, Post-Ovulations-Methoden) und Coitus interruptus sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. Bei Visite 3/Woche -2: 7. Bestehende Therapie mit Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) und Sitagliptin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(100 mg/Tag) für ≥ 8 Wochen und ein HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 91 mmol/mol). Hinweis: Probanden, die bereits eine Therapie mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag und Sitagliptin 100 mg/Tag seit ≥ 8 Wochen bei Visite 1/Screening einnehmen, wurden direkt zu einer kombinierten Visite 2/3 in Woche 2 überführt. Die betreffenden Probanden durchlaufen in Woche 2 das Visite 1/Screening und die HbA1c-Bestimmung, die zur Beurteilung dieses Einschlusskriteriums verwendet wurden, falls der HbA1c-Wert des Visite 1/Screenings innerhalb von 2 Wochen während der kombinierten Visite 2/3 erhoben wurde. Bei Visite 4/Tag 2 8. Compliance von ≥ 80 % mit der einseitig verblindeten Placebo-Run-in-Medikation (bestimmt durch eine Zählung der Tabletten durch das Studienzentrum) **Ausschlusskriterien:** Bei Visite 1/Screening: Diabetesdiagnose und vorherige Therapiekriterien: 1. Vorgeschichte an Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose oder der Proband wurde vom Prüfarzt anhand eines C-Peptid < 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l) als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt klassifiziert. Hinweis: Nur bei Probanden, die vom Prüfarzt als mögliche Typ-1-Diabetiker eingestuft wurden, sollte das C-Peptid bei Visite 1/Screening gemessen werden. 2. Vorgeschichte einer anderen spezifischen Art von Diabetes (z. B. genetische Syndrome, sekundärer Pankreasdiabetes, Diabetes aufgrund von Endokrinopathien, Arzneimittel- oder chemisch induziert und nach Organtransplantation). 3. Bekannte Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber einem SGLT2-Inhibitor oder einem DPP-4-Inhibitor. 4. Eines der folgenden Kriterien wird erfüllt: • Der Proband befindet sich in einem Gewichtsverlustprogramm und ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht gewichtsstabil. • Der Proband nimmt eine Medikation zur Gewichtsreduktion ein (z. B. Orlistat, Phentermin/Topiramat, Lorcaserin) und ist nicht gewichtsstabil. • Der Proband ist auf andere Medikationen eingestellt, die mit Gewichtsveränderungen assoziiert sind (z. B. Antipsychotika), und ist nicht gewichtsstabil. • Der Proband unterzog sich innerhalb von 12 Monaten nach Visite 1/ Screening einer bariatrischen Operation. • Der Proband hat sich > 12 Monate vor Visite 1/Screening einer bariatrischen Operation unterzogen und ist nicht gewichtsstabil. Hinweis: Gewichtsstabilität ist definiert als < 5 %ige Veränderung des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten. 5. Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe innerhalb von 12 Wochen nach Visite 1/Screening: • Insulin jeglicher Art (mit Ausnahme von kurzfristiger Anwendung [d. h. ≤ 7 Tage] bei Begleiterkrankungen oder anderem Stress) • Andere injizierbare Antidiabetika (z. B. Pramlintid, Exenatid, Liraglutid) • Pioglitazon oder Rosiglitazon • Andere SGLT2-Inhibitoren • Alpha-Glucosidase-Inhibitoren oder Glinide • Bromocriptin (Cycloset™) • Colesevelam (Welchol™) • Jedes andere Antidiabetikum mit Ausnahme der protokollgeprüften Wirkstoffe. Begleiterkrankungen von Organen und Systemen: 6. Aktive, obstruktive Uropathie oder Dauerkatheter. 7. Anamnese eines Myokardinfarkts,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		instabiler Angina, einer arteriellen Revaskularisation, eines Schlaganfalls, einer transitorischen ischämischen Attacke oder einer Herzinsuffizienz gemäß der New York Heart Association Klassen III–IV innerhalb von 3 Monaten nach Visite 1/Screening. 8. Anamnese einer malignen Erkrankung ≤ 5 Jahre vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom-Hautkrebs oder In-situ-Gebärmutterhalskrebs. Anmerkung (1): Bei Probanden mit Anamnese einer malignen Erkrankung > 5 Jahre vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung sollte kein Hinweis auf eine residuale oder wiederkehrende Erkrankung vorliegen. Anmerkung (2): Probanden mit der Anamnese eines Melanoms, einer Leukämie, eines Lymphoms oder Nierenzellkarzinoms wurden ausgeschlossen. 9. Aus der Anamnese hervorgehendes Humanes Immunschwächevirus (HIV). 10. Proband hat: • Blutdyskrasien oder andere Störungen, welche zu einer Hämolyse oder instabilen roten Blutkörperchen führen, oder • klinisch bedeutsame hämatologische Störungen (wie aplastische Anämie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome, Thrombozytopenie). 11. Anamnese einer aktiven Leber-erkrankung (außer nicht-alkoholischer Fettleber), einschließlich chronischer aktiver Hepatitis B oder C (nach Anamnese beurteilt), primären biliären Cholangitis oder aktiven sympto-matischer Gallenblasenerkrankung. 12. Klinisch signifikanter Malabsorptions-zustand. 13. Aktive Behandlung einer Hyperthyreose. 14. Aktive Schilddrüsenersatztherapie und seit mindestens 6 Wochen vor Visite 1/ Screening keine Erhalt einer stabilen Dosis. Hinweis: Probanden, die dieses Kriterium erfüllen, können, nachdem sie eine stabile Dosis einer Schilddrüsenersatztherapie über mindestens 6 Wochen erhalten haben, erneut

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>gescreent werden.
15. Ausschlusslaborwert wie unten aufgeführt:
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Population</th><th>Testlimit für Ausschluss</th></tr>
<tr><td>geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)</td><td></td><td>< 60 ml/min/ 1,73 m2</td></tr>
<tr><td>Serum-kreatinin</td><td>Männer

Frauen</td><td>≥ 1,3 mg/dl (115 µmol/l)

≥1,2 mg/dl (106 µmol/l</td></tr>
<tr><td>Alanin-Aminotrans-ferase (ALT)</td><td></td><td>> 2-fach des oberen Normwerts</td></tr>
<tr><td>Aspartat-Aminotrans-ferase (AST)</td><td></td><td>> 2-fach des oberen Normwerts</td></tr>
<tr><td>Schilddrüsen stimulieren-des Hormon</td><td></td><td>Außerhalb des normalen Referenz-bereichs des Zentrallabors</td></tr>
<tr><td>Hämoglobin</td><td>Männer

Frauen</td><td>< 12 g/dl (120 g/l)

< 11 g/dl (110 g/l)</td></tr>
<tr><td>Triglyceride</td><td></td><td>> 600 mg/dl (6,78 mmol/l)</td></tr>
</table>
Weitere Kriterien:
16. Frühere Randomisierung in eine Studie mit Ertugliflozin.
17. Teilnahme an anderen Studien mit Prüfpräparat(en) (Phase I–IV) bis zu 30 Tage vor Visite 1/Screening.
18. Chirurgischer Eingriff innerhalb von 6 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder geplante größere Operation während der Laufzeit der Studie.
Hinweis: Ein Proband, der sich innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1/Screening einer kleinen Operation (definiert als ein chirurgischer Eingriff unter Lokalanästhesie) unterzogen hat und vollständig genesen ist,</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder eine solche Operation geplant hat, darf an der Studie teilnehmen. 19. Positiver Schwangerschafts-Urintest 20. Probandin ist schwanger, stillt oder plant während der Studie schwanger zu werden, einschließlich 14 Tage nach der letzten Dosisgabe des verblindeten Prüfmedikaments. 21. Geplante Hormontherapie als Vorbereitung auf eine Eizellenspende während der Studie oder bis zu 14 Tage nach der letzten Dosisgabe des verblindeten Prüfmedikaments. 22. Anderer schwerer akuter oder chronischer medizinischer oder psychiatrischer Zustand oder Labor-Anomalien, die das Risiko für eine Teilnahme an der Studie oder der Gabe eines verblindeten Prüfmedikaments erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten und somit, entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes, den Probanden als ungeeignet für den Studieneintritt gelten lassen. 23. Routinemäßiger Konsum von > 2 alkoholischen Getränken/Tag oder > 14 alkoholischen Getränken/Woche oder exzessiver Alkoholgenuss (Rauschtrinken). Hinweis (1): Ein alkoholisches Getränk ist definiert als 5 oz. (150 ml) Wein oder 12 oz. (350 ml) Bier oder 1,5 oz. (50 ml) 80-Proof-Likör. Hinweis (2): Exzessiver Alkoholgenuss wird definiert als der Konsum von 5 oder mehr alkoholischen Getränken (Männer) oder 4 oder mehr alkoholischen Getränke (Frauen) in einem Zeitraum von ca. 2 Stunden. 24. Spende von Blut oder Blutprodukten innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1/ Screening gespendet oder jegliche geplante Spende an Blut oder Blutprodukten während der gesamten Studiendauer. 25. Durchschnittswert bei der dreifachen Messung des im Sitzen gemessenen systolischen Blutdrucks > 160 mmHg und/oder des diastolischen Blutdrucks > 90 mmHg (nach einer sitzenden Ruhepause von mindestens 5 Minuten) und es wird als unwahrscheinlich erachtet, dass der Blutdruck bei Visite 4/Tag 1 mit Einleitung oder Anpassung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		antihypertensiven Medikation unter diesen Grenzwerten liegt. Hinweis: Die Prüfärzte sind angehalten, die Blutdruckkontrolle gemäß den geltenden Richtlinien zu optimieren. Der Proband kann Blutdruckmedikamente verordnet oder angepasst bekommen sowie für die Studie eingeschrieben werden, falls die wiederholte Blutdruckmessung nicht weiterhin mit den Ausschlusskriterien zu Visite 4/Tag 1 übereinstimmen. Bei Probanden, die eine Blutdruckmedikation verordnet oder angepasst bekamen, konnte keine kombinierte Visite 2/3 durchgeführt werden. Probanden, die eine Blutdruckmedikation verordnete bekamen, mussten für mindestens 4 Wochen vor Visite 4/Tag 1 in einer stabilen Behandlung sein. 26. Der Proband ist selbst oder hat unmittelbare Familienangehörige (Ehepartner oder Kinder), die Mitarbeiter im Prüfzentrum oder des Sponsors sind, und direkt in die Studie involviert sind. Bei Visite 3/Woche -2 27. Klinisch signifikante Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm (EKG), das eine weitere diagnostische Analyse oder Intervention erfordert (z. B. neue, klinisch signifikante Arrhythmie oder Reizleitungsstörung). 28. Bestehende Behandlung oder hohe Wahrscheinlichkeit eine solche an ≥ 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu erhalten oder wiederholte Verläufe pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden. Hinweis: Inhalative, nasale und topische Kortikosteroide und physiologische Ersatzdosen von Nebennierensteroiden sind erlaubt. 29. FPG (d. h. Messung innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) konsistent > 260 mg/dl (14,4 mmol/l). 30. Nüchtern gemessene Triglyceride > 600 mg/dl (6,8 mmol/l). Hinweis: Dieses Kriterium gilt für Probanden, auf welche das Ausschlusskriterium bezüglich der Triglyceridwerte bei Visite 1/Screening zutrifft und die eine Bewertung der Triglyceridwerte bei Visite 3/Woche -2 benötigen, um die Eignung im Anschluss an die Einleitung oder Anpassung einer lipidsenkenden Medikation beurteilen zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		können. Bei Visite 4/Tag 1 31. Positiver Schwangerschafts-Urintest 32. Durchschnittswert bei der dreifachen Messung des sitzend gemessenen systolischen Blutdrucks > 160 mmHg und/oder diastolischen Blutdrucks > 90 mmHg (nach mindestens 5 Minuten Ruhepause im Sitzen). 33. Mittels Fingerpunktion erhobener Nüchternglukosewert von < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder > 260 mg/dl (14,4 mmol/l). Hinweis: Wenn der Proband das Ausschluss-kriterium erfüllt und der Prüfarzt glaubt, dass der Wert nicht konsistent mit dem durch den Probanden kürzlich durchgeführten selbstüberwachten Blutglukosewerten und dem FPG-Wert bei Visite 3/Woche -2 ist, sollte der Proband zu diesem Zeitpunkt nicht von der Studie ausgeschlossen werden. Diese Visite sollte in eine außerplanmäßige Visite geändert werden und der Patient sollte innerhalb von 7 Tagen einen neuen Termin für Visite 4/Tag 1 bekommen. Eine zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-In-Medikation sollte bei Bedarf abgegeben werden. Wenn der Proband bei der neu terminierten Visite 4/Tag 1 das Ausschlusskriterium für die durch Fingerpunktion erhobene Glukose erfüllte, musste der Proband ausgeschlossen werden. 34. Lipidsenkende Medikation, Blutdruckmedikation oder Schilddrüsenersatztherapie und kein stabiles Behandlungsregime innerhalb der 4 Wochen (lipidsenkende Medikation und Blutdruckmedikation) oder 6 Wochen (Schilddrüsenersatztherapie) vor Visite 4/Tag 1. Hinweis: In diesem Fall kann die aktuelle Visite in eine außerplanmäßige Visite abgeändert werden, und der Proband sollte für eine Visite 4/Tag 1 neu eingeplant werden. Zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-In-Medikation sollte bei Bedarf verabreicht werden. 35. Neu aufgetretener medizinischer Zustand, Veränderung des Krankheitsstatus einer bestehenden Krankheit, Labor- oder EKG-Anomalie, oder Erfordernis einer neuen Behandlung oder Medikation vor der Randomisierung, welche die zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien der

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Studie erfüllten, oder die den Probanden nach Meinung des Prüfarztes aufgrund der Studienteilnahme einem Risiko aussetzen.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Die Studie wurde in 12 Ländern in insgesamt 104 Studienzentren durchgeführt:
Argentinien (5), Bulgarien (5), Kolumbien (4), Tschechische Republik (10), Finnland (5), Ungarn (4), Israel (9), Malaysia (6), Rumänien (9), Slowakei (7), Republik Korea (12) und USA (28).</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Ertugliflozin 5 mg:
Einmal täglich Gabe einer Tablette Ertugliflozin 5 mg und einer Placebo-Tablette, die mit Ertugliflozin 10 mg übereinstimmt, für bis zu 52 Wochen; 156 Probanden.

Ertugliflozin 15 mg:
Einmal täglich Gabe einer Tablette Ertugliflozin 5 mg und einer Tablette Ertugliflozin 10 mg für bis zu 52 Wochen; 153 Probanden.

Placebo:
Einmal täglich Gabe einer Placebo-Tablette, die mit Ertugliflozin 5 mg übereinstimmt, und einer Placebo-Tablette, die mit Ertugliflozin 10 mg übereinstimmt, für bis zu 52 Wochen; 153 Probanden.

Die doppelblinde Behandlung umfasste eine Dauer von 52 Wochen und wurde in zwei 26-wöchige Phasen aufgeteilt (Phase A – Woche 0–26; Phase B – Woche 26–52)</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:

<table>
<tr><th>Visite</th><th>Studienwoche</th><th>Zeitfenster</th></tr>
<tr><td>1</td><td>(Screening)</td><td>–</td></tr>
<tr><td>2</td><td>(Screening)</td><td>–</td></tr>
<tr><td>3</td><td>-2 (Placebo Run-In)</td><td>–</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>4</td><td>0 (Tag 1; Randomisierung)</td><td>± 5 Tage</td></tr>
<tr><td>5</td><td>6 (Phase A)</td><td>± 7 Tage</td></tr>
<tr><td>6</td><td>12 (Phase A)</td><td>± 7 Tage</td></tr>
<tr><td>7</td><td>18 (Phase A)</td><td>± 7 Tage</td></tr>
<tr><td>8</td><td>26 (Ende Phase A;
Start Phase B)</td><td>± 7 Tage</td></tr>
<tr><td>9</td><td>39 (Phase B)</td><td>± 14 Tage</td></tr>
<tr><td>10</td><td>52 (Phase B)</td><td>± 14 Tage</td></tr>
<tr><td>Rescue</td><td>–</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Abbruch</td><td>Zum Zeitpunkt des Abbruchs</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Follow-Up</td><td>Kontakt 14 Tage Nachbehandlung</td><td>± 3 Tage</td></tr>
</table>

Der primäre Endpunkt (HbA1c) wurde – mit Ausnahme von Visite 2 (Screening) und dem telefonischen Follow-Up – bei allen Visiten erhoben.
Die sekundären Endpunkte wurden wie folgt erhoben: Nüchtern-Plasmaglukose, Körpergewicht sowie systolischer Blutdruck bei allen Visiten mit Ausnahme von Visite 2 und Follow-Up.
Eine Erhebung des EQ-5D-3L erfolgte zu den Visiten 4, 8 und 10.
Das Monitoring der unerwünschten Ereignisse erfolgte über den kompletten Studienzeitraum ab Visite 2.

Primärer Endpunkt
Änderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 52 (Baseline ist der letzte Wert vor der Randomisierung).

Zentrale sekundäre Endpunkte
• Änderung des Nüchtern-Plasmaglukose (FPG)-Wertes von Baseline bis Woche 52
• Änderung des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 52.
• Anteil der Patienten, die nach 26 Wochen einen HbA1c-Wert von < 7,0 % erreicht haben.
• Systolischer Blutdruck im Sitzen</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Veränderung von Baseline zu Woche 52) Sicherheitsrelevante Endpunkte Tier 1: • Symptomatische Hypoglykämien (UE) • UE im Zusammenhang mit: o Harnwegsinfektionen o Mykotischen Infektionen im Genitalbereich bei Männern und Frauen o Hypovolämie Tier 2 und Tier 3: • UE (für zusammengefasste Maße, nach Systemorganklassen, spezifische UE, sowie hypoglykämische Endpunkte die nicht zu Tier 1 zählen) • Wert erreichte ein prädefiniertes Veränderungskriterium („pre-defined limit of change“) für eine Vielzahl präspezifizierter Labor- und EKG-Parameter Änderung (oder prozentuale Veränderung) von Baseline zu Woche 52 bei Laborwerten, Vitalzeichen und EKG-Parametern, sowie der Anteil an Probanden die präspezifizierte Kriterien für die orthostatische Veränderung des Blutdrucks erreichen.
6b	**Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung**	Die Einheiten für Magnesium in den PDLC („Pre-defined limit of change“)-Analysen waren als mg/dl in Appendix 12.6 des Protokolls spezifiziert. Jedoch wurde Magnesium in mEq/l erhoben, und die PDLC-Analysen entsprechend angepasst. Dieses Update wurde nach dem Phase A-Database-Lock und der Entblindung institutionalisiert. Die nachfolgend genannten zwei PDLC-Kriterien wurden für Bicarbonate (gem. FDA-Feedback) hinzugefügt: Wert < 15 mmol/l und Wert < 10 mmol/l.
7	**Fallzahl**	
7a	**Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?**	Es war geplant, in die Studie etwa 405 Probanden im Verhältnis von 1:1:1 entsprechend der drei Behandlungsgruppen zu randomisieren. Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass angemessene Expositionsdaten zur Beurteilung der Sicherheit für einen Zeitraum von 52 Wochen gewährleistet waren. Ein Stichprobenumfang

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von 135 Probanden pro Arm entspricht in der Power-Berechnung für den primären Hypothesentest unter Verwendung des Constrained-longitudinal-data-analysis (cLDA)-Modells einer effektiven Stichprobengröße von 120 Probanden pro Arm in Woche 26. Diese Stichprobengröße entdeckt mit einer Power von 97 % einen wahren Unterschied von 0,5 % der mittleren Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zwischen der Gabe von Ertugliflozin und Placebo (2-seitiger-Test, $\alpha = 0,05$). Die halbe Breite des 95 %-KI wird voraussichtlich 0,25 % betragen. Die Power für den Erfolg des primären Hypothesentests für beide Dosierungen beträgt ~ 94 %.
7b	**Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch**	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt. Die Studie wurde planmäßig durchgeführt.
8	**Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge**	
8a	**Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung**	Die Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch ein IVRS/IWRS-System (Interactive voice and web response system) vorgenommen.
8b	**Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)**	Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Behandlungsgruppen (Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo) entsprach 1:1:1. Die Randomisierung wurde gemäß der Therapie mit Sulfonylharnstoff bei Visite 1/Screening (Ja/Nein) stratifiziert.
9	**Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)** **Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war**	Die Patienten wurden zufällig einem der drei Behandlungsarme (Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo) (doppel-verblindet) zugeordnet und erhielten durch das Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System; IVRS) eine Patienten-nummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. 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?**	Siehe Item 8a.

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?**	Die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor organisiert. Ertugliflozin (5 mg und 10 mg) sowie die entsprechenden Placebos wurden durch den Sponsor bereitgestellt. Versorgung mit Basismedikation Metformin lag in der Verantwortung des Probanden während der gesamten Studiendauer. Basismedikation Sitagliptin und Open-label Glimepirid oder Insulin glargin als Rescue-Medikation wurden durch die lokale Niederlassung des Sponsors (oder dessen Beauftragten) oder das Studienzentrum beschafft bzw. vom Prüfarzt verordnet und durch den Sponsor erstattet (im Falle einer der letzten beiden Optionen). In der Studie wurde eine doppelte Verblindungstechnik angewandt. Sowohl die Ertugliflozin- als auch die entsprechenden Placebo-Präparate wurden identisch verpackt, damit eine angemessene Verblindung gewährleistet werden konnte. Sowohl der Proband als auch der Prüfarzt sowie die Mitarbeiter der beiden Beauftragten des Sponsors, Covance und Parexel, die in die Behandlung oder klinische Auswertung des Probanden involviert waren, waren hinsicht der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet. Eine Entblindung im Notfall hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuordnung eines Probanden war mittels des zentralen elektronischen Randomisierungssystems (IVRS/IWRS) möglich. Zudem stand nach Feierabend eine Notfallanrufzentrale zur Verfügung, für den Fall, dass eine notfallmäßige Entblindung vorgenommen werden musste und der Prüfarzt nicht erreichbar war.
11b	**Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen**	Pro Proband wurden täglich jeweils zwei Tabletten verabreicht. Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (z. B. Ertugliflozin 5 mg), die andere Tablette war ein Placebo entsprechend dem Aussehen der jeweils anderen Dosierung (z. B. Placebo entsprechend Ertugliflozin 10 mg).
12	**Statistische Methoden**	
12a	**Statistische Methoden zur Bewertung der**	Analyse-Population:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	primären und sekundären Zielkriterien	Full Analysis Set (FAS)-Population: Primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeits-Endpunkte. All Subjects as Treated (ASaT)-Population: Die ASaT-Population wurde zur Ermittlung der Sicherheitsdaten herangezogen und bestand aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Wirksamkeitsanalysen: cLDA-Modell: Ein cLDA-Modell wurde für die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Baseline herangezogen, ebenso wie für die Berechnung aller kontinuierlichen Wirksamkeits-Endpunkte (Änderung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels im Vergleich zu Baseline, Änderung des Körpergewichts im Vergleich zu Baseline, Änderung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von Baseline, Änderung des HOMA-%β von Baseline, Änderung des EQ-5D-3L Scores von Baseline). Der Anteil der Probanden mit einem HbA1c-Zielwert von < 7,0 % wurde mittels logistischer Regression ermittelt. Andere Verfahren wurden bei der Zeit bis Rescue (Kaplan-Meier/Log-rank) bzw. bei der Ermittlung des Anteils der Patienten mit erforderlicher Rescue-Medikation (Miettinen and Nurminen) herangezogen. Die Analysepopulation der cLDA-Modelle war jeweils die FAS-Population. Bei den beiden zuletzt genannten Endpunkten wurden dagegen alle behandelten Patienten mit in die Berechnung einbezogen. Sicherheitsanalysen Die Sicherheitsanalysen erfolgten nach einem abgestuften Ansatz. Die einzelnen Stufen unterschieden sich hinsichtlich der durchgeführten Analysen. Sicherheitsparameter oder UE von besonderem Interesse, die a priori der Sicherheitsendpunkt-Kategorie „Tier 1“ zugeordnet wurden, wurden mittels inferentiellen Tests auf statistische Signifikanz mit p-Wert und 95 %-Konfidenzintervall für Inter-Gruppen-Vergleiche untersucht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Andere Sicherheitsparameter bildeten die Kategorien "Tier 2" oder "Tier 3". Tier 2-Parameter wurden mittels Punktschätzer mit 95 %-KIs hinsichtlich Inter-Gruppen-Vergleichen untersucht; für Tier 3-Analysen wurden nur die Punktschätzer pro Behandlungsgruppe ermittelt.
12b	**Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen**	Zur Erfüllung regulatorischer Vorgaben wurden die Daten in einem separaten CSR der Phase A zusammengefasst, nachdem alle Probanden die Phase A (Woche 0–26) abgeschlossen hatten oder bevor am Ende von Phase A die Studie abgebrochen wurde. Dies wurde nicht als Interimsanalyse betrachtet, da alle Studienhypothesen, die auf Woche 26 zutrafen, adressiert wurden. Prüfärzte und Probanden blieben hinsichtlich der Zuordnung der Studienmedikation so lange verblindet, bis alle Probanden die Studie abgeschlossen hatten.
Resultate		
13	**Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)**	
13a	**Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die** **a) randomisiert wurden,** **b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,** **c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden**	Anzahl der Studienteilnehmer: a) Randomisierte Patienten: Ertugliflozin 5 mg (n = 156) Ertugliflozin 15 mg (n = 155) Placebo (n = 153) b) Behandelte Patienten: Ertugliflozin 5 mg (n = 156) Ertugliflozin 15 mg (n = 153) Placebo (n = 153) c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: Ertugliflozin 5 mg (n = 156) Ertugliflozin 15mg (n = 153) Placebo (n = 153)
13b	**Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen**	Siehe unten: CONSORT-Flussdiagramm.
14	**Aufnahme / Rekrutierung**	
14a	**Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung**	Beginn der Studie war der 7. April 2014. Die Studie endete am 6. Juni 2016 (Phase A + B). Database Lock war am 13. Juli 2016 (Phase A + B).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	**Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde**	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; ASaT: All Subjects as Treated; AST: Aspartat-Aminotransferase; cLDA: Constrained longitudinal data analysis; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CSR: Clinical Study Report; dl: Deziliter; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-3L: EQ-5D 3-Level; FAS: Full Analysis Set; FDA: U.S. Food and Drug Administration; FPG: Fasting glucose plasma; g: Gramm; HbA1c: Hämoglobin A1c; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HOMA: Homeostatic model assessment; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; l: Liter; mEq: Milliäquivalent; mg: Milligramm; ml: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; mmol: Millimol; µmol: Mikromol; nmol: Nanomol; oz: Unze; PDLC: Pre-defined limit of change; SGLT2: Natrium-Glucose-Co-Transporter 2; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.

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

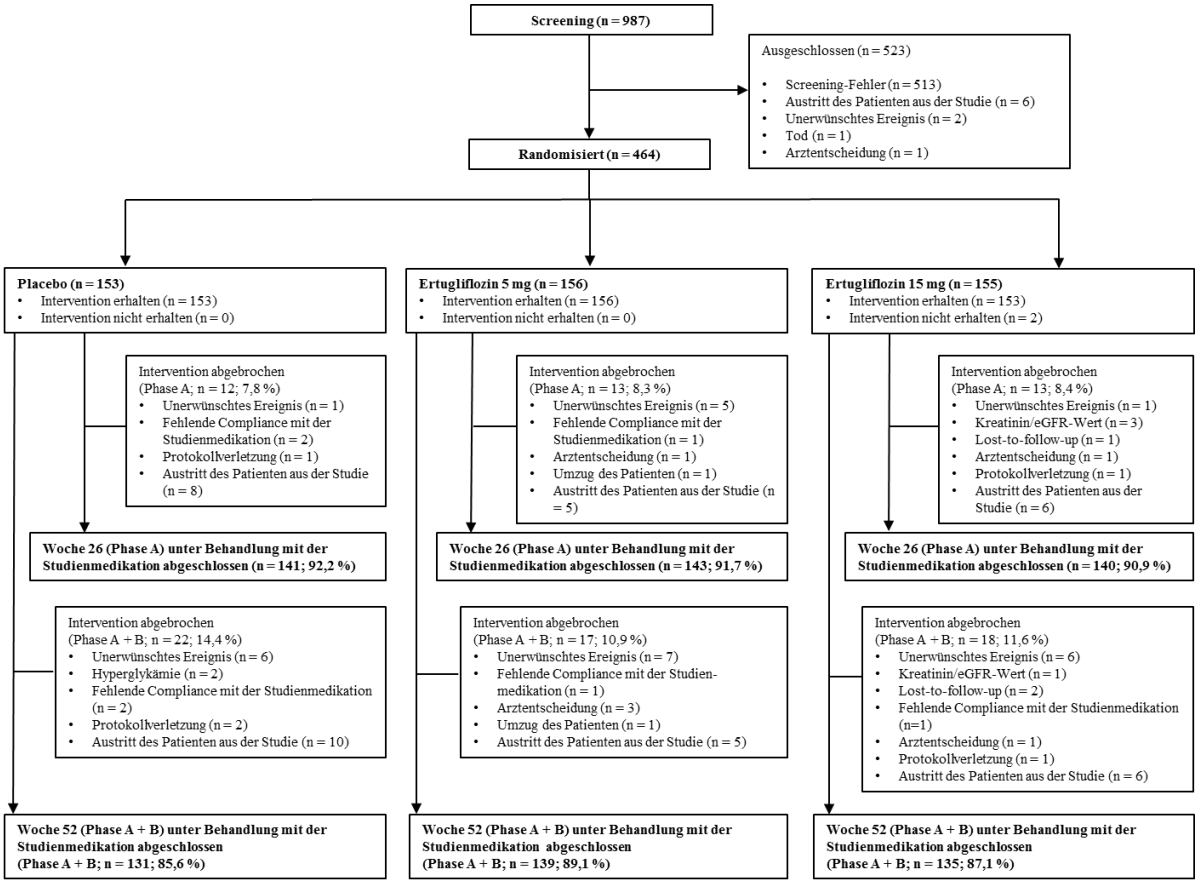


Abbildung 4-21: Flow-Chart gemäß CONSORT zur Studie VERTIS SITA 2

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.

Anhang 4-G: Weitere Ergänzungen

Ergänzend zum Abschnitt 4.3.2.3.3.6 wird im folgendem die Operationalisierung des Endpunktes Pankreatitis nach Preferred Terms dargestellt.

Tabelle 4-77: Übersicht der Preferred Terms zum Enpunkt Pankreatis (SMQ)

SMQ		**PT (Preferred Term)**
Akute Pankreatitis	Kategorie A: Pankreatitis-spezifische Terms	• Cullen-Phaenomen • Grey-Turner-Zeichen • Haemorrhagische nekrotische Pankreatitis • hereditaere Pankreatitis • ischaemische Pankreatitis • oedematoese Pankreatitis • Pankreasabszess • Pankreasblutung • Pankreasnekrose • Pankreasphlegmone • Pankreaspseudozyste • Drainage einer Pankreaspseudozyste • Pankreatitis • Pankreatitis akut • Pankreatitis haemorrhagisch • Pankreatitis nekrotisierend • Pankreatitis Rezidiv • pankreatorenales Syndrom
	Kategorie B: Liste an laborchemischen Unerwünschten Ereignissen	• Amylase anomal • Quotient der Amylase-Kreatinin-Clearance anomal • Amylase erhoeht • konjugiertes Bilirubin anomal • Bilirubin im Blut erhoeht • Trypsin im Blut erhoeht • Hyperamylasaemie • Hyperbilirubinaemie

SMQ		**PT (Preferred Term)**
		• Hyperlipasaemie • Lipase anomal • Lipase erhoeht • Lipase im Urin erhoeht • Pankreasenzymstoerung • Pankreasenzyme anomal • Pankreasenzyme erhoeht
	Kategorie C: Liste an Anzeichen und Symptomen	• abdominelles Kompartmentsyndrom • Bauch aufgetrieben • Abdominalschmerz • Schmerzen Oberbauch • abdominaler Loslassschmerz • abdominale Abwehrspannung • Abdominaler Druckschmerz • akutes Abdomen • Aszites • Fettnekrose • gastrointestinale Schmerzen • Gastrointestinalgeraeusche anomal • haemorrhagischer Aszites • Ileus paralytisch • Intrabdominaldruck erhoeht • Ikterus • Uebelkeit • Ruptur des Pankreasgangs • Fluessigkeitsansammlung im Peripankreasbereich • Erbrechen • Erbrechen explosionsartig
Chronische Pankreatitis		• Pankreatitis chronisch

Ergänzend zum Abschnitt 4.3.2.3.3.6 wird im folgendem die Operationalisierung der Endpunkte Hypovolämien, Harnwegsinfektionen und Mykotische Genitalinfektionen nach Preferred Terms dargestellt.

Tabelle 4-78: Übersicht der Preferred Terms zu den Enpunkten Hypovolämien, Harnwegsinfektionen und Mykotische Genitalinfektionen (CMQs)

CMQ	**PT (Preferred Term)**
Hypovolämien	• Kreislaufkollaps • Dehydratation • diastolische Hypotonie • Schwindel orthostatisch • Hypotonie • Hypovolaemie • hypovolaemischer Schock • Blutdruck orthostatisch erniedrigt • Orthostasesyndrom • orthostatische Intoleranz • Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom • Praesynkope • Schock • Synkope • Urinausscheidung vermindert
Harnwegsinfektionen	• bakterielle Pyelonephritis • Candidose der Harnblase • Zystitis • bakterielle Zystitis • erosive Zystitis • Zystitits escherichia • Zystitis haemorrhagisch • Zystitis klebsiella • Zystitis ulzerativ • Dysurie • Cystitis emphysematosa • emphysematoese Pyelonephritis • Pyelonephritis durch Escherichia

CMQ	PT (Preferred Term)
	• Harnwegsinfektion durch Escherichia • Zystitis durch Pilz • Infektion des Urogenitaltrakts • Niereninfektion* • perinephritischer Abszess • Prostataabszess • Pyelozystitis • Pyelonephritis • akute Pyelonephritis • chronische Pyelonephritis • Pyelonephritis durch Pilze • Pyelonephritis durch Mykoplasmen • Pyonephrose • Nierenabszess • Nierenzysteninfektion • Infektion des Harntrakts durch Streptokokken • Urachalabszess • Ureterabszess • Urethralabszess • Striktur der Harnroehre nach Infektion • Urethritis • Harnblasenabszess • Harnwegsabszess • Harnwegsinfektion • Bakterielle Harnwegsinfektion • Harnwegsinfektion durch Pseudomonas • Harnwegsinfektion durch Staphylokokken • bakterielle Infektion des Urogenitaltraktes • Pilzinfektion des Urogenitaltraktes • Urosepsis
Mykotische Genitalinfektionen	• Balanitis durch Candida • Balanoposthitis • infektioese Balanoposthitis • Erosive Balanitis

CMQ	PT (Preferred Term)
	• gangraenoese Balanitis • Candidose der Geschlechtsorgane • Genitalinfektion • Genitalinfektion der Frau • Pilzinfektion der Geschlechtsorgane • Genitalinfektion des Mannes • Infektion des Penis • Vaginalinfektion • Entzuendung der Vagina • Vulvitis • vulvovaginale Candidose • vulvovaginale Pilzinfektion • Vulvovaginitis

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VERTIS SITA 2

Studie MK-8835-P006: VERTIS SITA 2

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 Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zu Protokoll P006 (CSR Identification P006MK8835) wird im Modul 5 dieses Dossiers übermittelt	VERTIS SITA 2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 52 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Das behandelnde Personal war hinsichtlich der Behandlung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie MK-8835-P006 waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 52 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 52 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Veränderung des systolischen Blutdrucks

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 52 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinsichtlich des Endpunktes Veränderung des systolischen Blutdrucks 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: Krankheitssymptomatik

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 52 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinsichtlich des Endpunktes Krankheitssymptomatik 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:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 52 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Weitere Endpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 52 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 52 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung: